

Acta Genetica et Statistica Medica

Condidit: Gunnar Dahlberg †

REDACTORES:

L. van Bogaert
Anvers

F. J. Kallmann
New York

A. Polman
Groningen

J. A. Böök
Uppsala

R. Ceppellini
Milano

H. Nachtsheim
Berlin

J. A. Fraser Roberts
London

T. Kemp
København

A. Franceschetti
Genève

J. V. Neel
Ann Arbor, Mich.

R. Turpin
Paris

J. Mohr
Oslo

EDITORES ET COLLABORATORES:

A. C. Allison, Oxford
A. G. Bearn, New York
J. W. Bruins, Deventer
L. L. Cavalli-Sforza, Parma
E. Essen-Möller, Lund
N. Ford Walker, Toronto
J. François, Gand
F. C. Fraser, Montreal
N. Freire-Maia, Curitiba
J. Frézal, Paris
T. Furuhashi, Tokyo
R. Grubb, Lund
A. Hässig, Bern
K. Henningsen, København

K. Hilden, Helsinki
J. Huizinga, Utrecht
D. Klein, Genève
P. C. Koller, London
M. Lamy, Paris
C. A. Larson, Lund
T. Larsson, Stockholm
H. Lehmann, London
J. Lejeune, Paris
P. Levine, Raritan, N. J.
F. Mainx, Wien
A. E. Mourant, London
G. B. Oakland, Ottawa
Ø. Ødegård, Oslo

F. Osborn, New York
P. O. Pedersen, København
U. Pfändler, La Chaux-de-Fonds
S. Refsum, Oslo
L. D. Sanghvi, Bombay
B. Sekla, Praha
M. Siniscalco, Napoli
T. Sjögren, Stockholm
E. T. O. Slater, London
M. A. Soliman, Cairo
A. C. Stevenson, Belfast
E. Strömberg, Aarhus
J. Sutter, Paris
F. Vogel, Berlin

SECRETARIUS:

M. Hauge, København



Vol. 9, No. 3

1959

BASEL (Schweiz)

S. KARGER

NEW YORK

Have you already sent your order
for the cover to your bookseller?

Avez-vous déjà commandé la cou-
verture auprès de votre libraire?

Haben Sie schon die Einbanddecke
bei Ihrem Buchhändler bestellt?

INDEX

LENZ, W., Hamburg	Der Einfluß des Alters der Eltern und der Geburtennummer auf angeborene pathologische Zustände beim Kind . .	169
SUKUMARAN, P.K.; SANGHVI, L.D.; AGER, J.A.M. and LEHMANN, H., Bombay and London	Haemoglobin L in Bombay: Findings in Three Gujarati Speaking Lohana Families	202
CRUZ-COKE, R., Santiago, Chile	The Hereditary Factor in Hypertension .	207
KJØLBYE, J.E. and NIELSEN, E.L., Copenhagen	ABO Blood Groups in Cholelithiasis . .	213
DENCKER, S. J., Lund	Use of Twins for Clinical Research . . .	221
TASHIAN, R.E., Ann Arbor, Mich.	Individual Variability in the Metabolism of D-Phenylalanine in Human Subjects	226
DENCKER, S. J.; HAUGE, M. and KAIJ, L., Lund and Copenhagen	An Investigation of the PTC Taste Character in Monochorionic Twin Pairs	236
Letter to the Editor: SERRA, A., Milano	Italian Official Statistics on Consanguineous Marriages	244
Libri	246

"Acta Genetica et Statistica Medica" is issued quarterly. Each issue has approximately 96 pages. The annual subscription rate is Swiss francs 56.— (postage included).

No fees are paid for contributions, but authors will receive 50 reprints of their articles free of charge. Additional reprints, if desired, will be supplied at a special rate. The cost of blocks will be borne by the publishers, provided the figures and graphs are submitted in a form suitable for reproduction and do not exceed a reasonable number. Otherwise the author, after due notification, will be charged with the additional cost.

"Acta Genetica et Statistica Medica" is open to all original contributions within the field of human genetics. Papers may be written in either English, German or French; each paper will be provided with a short summary in these three languages. Articles ought to be as concise as possible; only in special cases will they be allowed to exceed 10 printed pages.

Manuscripts should be sent to the Editorial Secretary, The University Institute of Human Genetics, Tagensvej 14, Copenhagen N, Denmark. — Corrected proofs, review copies and enquiries concerning subscriptions and advertisements are to be sent to the publishers, S. Karger, Ltd., Arnold Böcklinstrasse 25, Basel, Switzerland.

«Acta Genetica et Statistica Medica» paraît trimestriellement en fascicules de 96 pages environ. Le prix annuel d'un abonnement est de fr. s. 56.— frais de port inclus.

Les collaborateurs reçoivent à titre d'honoraires 50 tirés-à-part gratuitement. Les tirages à part supplémentaires seront facturés à un prix spécial. La maison d'édition se charge des frais de clichés à condition qu'elle reçoive les dessins originaux se prêtant à la reproduction et que leur nombre ne dépasse pas la mesure strictement nécessaire. Dans le cas contraire les frais sont à la charge de l'auteur. Celui-ci sera avisé auparavant du montant approximatif.

Tous les articles originaux se rapportant à l'étude de la généalogie humaine peuvent être publiés dans «Acta Genetica et Statistica Medica». Les manuscrits sont acceptés dans les langues française, anglaise et allemande, et devront tous, sans exception, être suivis d'un bref résumé dans les trois langues. Les auteurs sont priés de rédiger leurs travaux aussi concis que possible; les ouvrages ne doivent pas, sauf cas exceptionnels, dépasser 10 pages imprimées.

Tous les manuscrits doivent être adressés à l'Institut Universitaire de Génétique Humaine, Tagensvej 14, Copenhague N. (Danemark). Les épreuves corrigées, les ouvrages à analyser, de même que toute correspondance concernant les abonnements et la publicité sont à adresser à la maison S. KARGER SA., Editeurs, Arnold Böcklinstrasse 25, Bâle (Suisse).

Aus der Universitäts-Kinderklinik Hamburg-Eppendorf
(Direktor: Professor Dr. K. H. Schäfer)

DER EINFLUSS DES ALTERS DER ELTERN UND DER GEBURTENNUMMER AUF ANGEBORENE PATHOLOGISCHE ZUSTÄNDE BEIM KIND

Von W. LENZ

I. Allgemeine methodische Gesichtspunkte

Mit den Fortschritten der Hygiene und der Medizin sind die vorwiegend exogen bedingten Krankheiten mehr und mehr zurückgedrängt worden. Damit hat die relative Bedeutung der angeborenen Anomalien für die Medizin zugenommen. So wichtig ausreichende therapeutische Bemühungen bei den Mißbildungen sind, so begrenzt sind doch ihre Möglichkeiten. Daher ist hier die Prophylaxe noch entscheidender als auf anderen Gebieten der Medizin. Die erste Voraussetzung jeder Prophylaxe ist die Kenntnis der Ursachen. Die experimentelle Teratologie hat in den letzten Jahren gezeigt, auf welche Weise verschiedenartige äußere Schäden den normalen Ablauf der Embryogenese stören können. Im Vergleich zu unseren detaillierten Kenntnissen der Entstehungsbedingungen experimentell erzeugter Mißbildungen ist unser Wissen von den ätiologischen Faktoren der menschlichen Mißbildungen noch sehr unbefriedigend. Bei der überwiegenden Zahl aller menschlichen Mißbildungen sind keine präzisen Aussagen über die Ursachen möglich. Bei dieser Sachlage ist es notwendig, jeden einzelnen in Betracht kommenden Faktor systematisch darauf zu prüfen, wie häufig er mit Mißbildungen vergesellschaftet ist, welcher Art diese Mißbildungen sind, und welche Begleitumstände Hinweise auf den Zusammenhang zwischen ursächlichem Faktor und Mißbildung geben können. Unter diesem Gesichtspunkt soll hier der Zusammenhang zwischen

Alter der Eltern, Geburtennummer und Mißbildungen geprüft werden. Dabei kann sich die Erörterung nicht immer streng auf den Einfluß der genannten Faktoren beschränken, vielmehr wird es gelegentlich erforderlich sein, diesen Einfluß quantitativ mit anderen bekannten Einflüssen zu vergleichen, da eine aus dem Zusammenhang gerissene Betrachtung eines einzigen Faktors leicht ein schiefes Bild ergeben kann.

Vom theoretischen Gesichtspunkt ist eine Diskussion des mütterlichen Alterseinflusses besonders interessant geworden, seit der Mongolismus als trisomale Chromosomen-Anomalie aufgeklärt werden konnte. Der Mongolismus zeigt von allen angeborenen Anomalien am deutlichsten eine Abhängigkeit vom mütterlichen Alter. Diese soll im Licht der neuen Ergebnisse der Chromosomen-Analyse diskutiert werden. Darüber hinaus soll geprüft werden, ob andere Anomalien sich ähnlich wie der Mongolismus verhalten.

Bevor ich die Zusammenhänge zwischen Alter der Eltern, Geburtennummer und angeborenen Anomalien darstelle, werde ich einige methodische Fehlerquellen diskutieren. Offenbar haben verschiedene Autoren gemeint, daß bei einer so einfachen Feststellung wie der des Zusammenhanges zwischen Alter der Eltern, Geburtennummer und Häufigkeit einer Mißbildung besondere methodische Überlegungen überflüssig seien. Gerade wegen dieser vermeintlichen Einfachheit der Fragestellung haben sich wohl in der Literatur so viele Fehler eingeschlichen, welche die Tatsachen verzerrt erscheinen lassen.

In dem ersten, methodenkritischen Teil der Arbeit werde ich mich vorwiegend auf die Literatur beziehen und nur zur Erläuterung allgemeiner Gesichtspunkte eigene Auszählungen, meist aus dem Material der Universitäts-Kinderklinik Hamburg, heranziehen. Im zweiten, speziellen Teil wird das hauptsächlich eigene Material enthalten sein. Neben den Krankengeschichten der Kinderklinik verdanke ich es dem freundlichen Entgegenkommen der Herren Professor Dr. Schubert von der Universitäts-Frauenklinik Hamburg, Professor Dr. Dietel von der Frauenklinik Finkenau in Hamburg, Landesarzt Dr. Schramm von der Fürsorgestelle für Körperbehinderte und Dr. Schlorf, Leitendem Arzt der Alsterdorfer Anstalten.

Kritische Darstellung der statistischen Methoden

a) Die Abhängigkeit der Totgeburtenhäufigkeit vom Alter der Mutter

Untersuchungen, die von Mißbildungen bei zur Sektion gekommenen Kindern ausgehen, können hinsichtlich der Vollständigkeit und Richtigkeit

der Diagnose als besonders zuverlässig gelten, sind jedoch kaum geeignet zum Studium des Zusammenhanges zwischen Mißbildung und Alter der Mutter. Die Häufigkeit der Totgeburten nimmt in eindeutiger Weise mit steigendem Alter der Mutter zu, wie die folgende Tabelle 1 zeigt:

Tabelle 1. Totgeburten auf 100 Lebendgeburten in den verschiedenen mütterlichen Altersklassen. (Nach dem Demographic Yearbook 1954, United Nations, New York)

Land und Jahr	Alter der Mutter in Jahren						
	Bis 19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45 und mehr
Bundesrepublik 1952	1,8	1,7	1,9	2,3	3,1	4,8	7,2
Dänemark	1,9	1,6	1,7	2,0	2,9	4,2	11,2
Finnland	1,3	1,4	1,4	1,9	2,9	4,4	4,3
Frankreich	2,2	1,8	1,9	2,4	3,6	5,2	8,0
Niederlande	1,3	1,2	1,4	1,7	2,2	3,9	6,6

Wegen der Abhängigkeit der Totgeburten vom Alter der Mutter weicht jedes Material, das mit Totgeburten angereichert ist, etwa das Mißbildungsmaterial eines pathologischen Institutes, bezüglich der Verteilung des mütterlichen Gebäralters von der Normalbevölkerung ab. Die Abweichung fällt am stärksten ins Gewicht bei Mißbildungen, die als Todesursache nicht in Betracht kommen und nur zufällig bei der Sektion festgestellt werden. Vergleicht man die mütterliche Altersverteilung von Totgeborenen mit derartigen Mißbildungen mit der mütterlichen Altersverteilung der Allgemeinbevölkerung, so könnte man zu dem irrtümlichen Schluß kommen, daß die Mißbildung mit zunehmendem Alter der Mutter häufiger würde. Tatsächlich könnte diese Häufigkeitszunahme aber allein durch die Abhängigkeit der Totgeburten vom Alter der Mutter bedingt sein. Diese Fehlerquelle fällt fort, wenn die untersuchte Mißbildung mit dem extrauterinen Leben unvereinbar ist, wie bei Anencephalie. Da hier auch die Kinder von jüngeren Müttern sämtlich als Totgeburten zur Welt kommen oder kurz nach der Geburt sterben, ist eine Steigerung der Letalität mit dem Alter der Mutter nicht möglich. Eine mittlere Stellung nehmen Mißbildungen ein, die zwar häufig, aber nicht immer zum Tode führen, wie kongenitale Vitien, Hydrocephalus und Spina bifida. Worcester, Stevenson und Rice haben angenommen, daß die Abhängigkeit der Mißbildung vom Alter der Mutter nur für totgeborene Kinder gelte. Tatsächlich zeigt ihr Material, das in der folgenden Tabelle wiedergegeben wird, gute Übereinstimmung in der mütterlichen Altersverteilung zwischen lebendgeborenen

Kindern mit Mißbildungen und allen Geburten in der Bevölkerung, während bei den totgeborenen Kindern mit Mißbildungen die höheren mütterlichen Altersklassen etwas stärker besetzt waren (Tabelle 2).

Tabelle 2. Altersverteilung der Mütter normaler und mißgebildeter Kinder

Alter Jahre	Massachusetts	Mißgebildete Kinder. Boston-Lying-in Hospital 1930-1941	
	%	überlebende %	Totgeburten %
Unter 20	6,2	7,4	7,5
20-24	26,6	27,9	23,3
25-29	29,7	30,4	29,2
30-34	21,5	20,1	20,8
35-39	12,0	10,2	14,2
40-44	3,7	3,9	4,2
45 und mehr	0,3	0,0	0,8

Man könnte vermuten, daß die Zunahme der Totgeburten mit dem Alter der Mutter von einer Zunahme der Mißbildungen beim Fetus abhängt. Tatsächlich fand *Hoogendoorn* in einer Analyse der Totgeburten unter 766 352 Geburten in den Niederlanden, daß außer der angeborenen Syphilis sämtliche Todesursachen mit steigendem Alter der Mutter häufiger wurden, daß diese Häufigkeitszunahme aber bei den Mißbildungen am geringsten war. Den deutlichsten Anstieg mit dem mütterlichen Alter zeigten die Totgeburten aus mütterlicher Ursache, besonders bei chronischer Erkrankung der Mutter und bei Placenta praevia. Ob wirklich die Mißbildung als Todesursache mit dem Alter der Mutter zunehmen, läßt sich aus einer Untersuchung wie der niederländischen, die auf Totenscheinen einer großen Bevölkerung beruht, nicht entscheiden. Vermutlich wird die Zunahme mit dem Alter der Mutter mindestens teilweise dadurch vorge-
täuscht, daß bei einem Teil der Totgeborenen mit Mißbildungen gar nicht die Mißbildung selbst die Todesursache war, sondern daß andere, stärker mit dem Alter der Mutter zunehmende Ursachen verantwortlich waren, daß aber die kindliche Mißbildung als der greifbarste Befund angegeben wurde. Hierfür spricht vor allem die wesentlich höhere Häufigkeit der Angabe «Todesursache Mißbildung» bei den Erstgeborenen jeder Altersgruppe im Vergleich zu den Spätergeborenen. Erstgeburten haben eine wesentlich höhere perinatale Mortalität aus mütterlicher Ursache. Mißbildungen sind bei Erstgeborenen nicht in dem Maße häufiger, daß sie

nennenswert hierzu beitragen könnten. Dennoch erscheint in der Statistik bei den Erstgeburten die Angabe «Todesursache Mißbildung» deutlich häufiger, offenbar, weil die mütterliche Ursache meist schwer faßbar ist, die Mißbildung aber als vermeintliche Todesursache sich aufdrängt.

In der Untersuchung von *Baird, Walker und Thomson* (siehe auch *Walker*), in der das Problem der Ursache der Totgeburten besonders aufmerksam vom geburtshilflichen Standpunkt verfolgt wurde, fand sich kein Ansteigen der Totgeburten infolge von Mißbildungen mit dem Alter der Mutter (15 bis 19 Jahre: 0,91%, 20 bis 24 Jahre: 0,74, über 30 Jahre: 0,61%), eher ein Absinken. In diesen Untersuchungen der Frauenklinik in Aberdeen wurden nur diejenigen Mißbildungen als Todesursache gewertet, die entweder mit dem Leben unvereinbar waren, oder die wahrscheinlich die Hauptursache des Absterbens der Frucht waren. Auch in dem Material aus Aberdeen zeigten alle anderen Todesursachen einen eindeutigen Anstieg mit dem Alter der Mutter.

b) Die Bedeutung des normalen Vergleichsmaterials

Wenn man die Abhängigkeit einer Anomalie vom Alter der Mutter prüfen will, so muß das normale Vergleichsmaterial sorgfältig ausgewählt werden. Vor allem müssen zeitliche Verschiebungen in der Verteilung des mütterlichen Gebäralters berücksichtigt werden, das heißt Probanden und Kontrollmaterial müssen aus demselben Zeitraum stammen. *Pratt* hat das mütterliche Gebäralter von 67 Patienten mit multipler Sklerose, die in den Jahren 1925 bis 1949 beobachtet wurden, mit dem der englischen Bevölkerung des Geburtsjahrganges 1941 verglichen. Dabei ergab sich für die Patienten mit multipler Sklerose ein signifikant höheres Alter der Mütter. Der Gipfel des Krankheitsbeginns der multiplen Sklerose liegt in *Pratts* Material um das 30. Lebensjahr. Die Geburten der Patienten dürften danach hauptsächlich zwischen 1900 und 1920 erfolgt sein. Von 1901 bis 1910 wurden in England und Wales 27,2 Kinder auf 1000 Einwohner geboren, 1941 waren es nur noch 14,2. Natürlich müssen mit der Verminderung der Geburtenzahl Verschiebungen im mütterlichen Gebäralter einhergegangen sein. Wenn diese nicht berücksichtigt werden, so ist der Vergleich zwischen Patienten und Kontrollbevölkerung irreführend.

Eichmann und Gesenius haben für Berlin und Umgebung eine statistische Erhebung über die Häufigkeit von Mißbildungen durchgeführt. Sie fanden die folgende Verteilung auf die mütterlichen Altersklassen:

Tabelle 3. Verteilung verschiedener Gruppen von Mißbildungen auf die einzelnen mütterlichen Altersklassen

Art der Mißbildung	Zahl der Fälle	Mütterliches Alter in Jahren		
		bis 34 %	35-39 %	40 und mehr %
Nervensystem	928	86,3	9,6	4,0
Hasenscharte, Klumpfüße, Polydaktylie, Hypospadie	437	85,8	9,6	4,6
Extremitäten, Eingeweide, seltene Mißbildungen	347	85,7	9,8	4,5
Klinikentbindungen München, 1917-1941	56 082	90,9	7,1	2,04
Lebendgeburten				
Westberlin 1949 und 1950		82,7	12,9	4,45
Universitäts-Frauenklinik 1945-1947 Charité Berlin		80,4	15,4	4,24
Geburten Deutschland 1938		81,4	13,8	4,77

Eichmann und Gesenius haben nun ihre Zahlen zu denen von *Klebanow* und *Hegnauer* aus der Universitäts-Frauenklinik München in Beziehung gesetzt. Dabei ergab sich, daß die in Berlin und Umgebung beobachteten Mißbildungen der Jahre 1935 bis 1950 2,46mal so häufig von Müttern über 40 Jahren geboren wurden als die in der Münchener Frauenklinik zwischen 1917 und 1941 geborenen Kinder. Der Wert eines derartigen Vergleiches ist fragwürdig. Wenn man die Zahlen von *Eichmann und Gesenius* mit der allgemeinen Statistik der Lebendgeburten in Berlin in den Jahren 1949 und 1950 oder in Deutschland im Jahre 1938 vergleicht, so verschwindet der Unterschied.

Kühnelt und Rotter-Pool haben die Mißbildungen der Universitäts-Frauenklinik Berlin in den Jahren 1934 bis 1954 ebenfalls mit den Münchener Entbindungen verglichen. Auch hier ergab sich ein Anstieg der Mißbildungshäufigkeit auf das 2,72fache nach dem 40. Lebensjahr der Mutter. Da kein normales Vergleichsmaterial vom gleichen Ort und aus den gleichen Jahren gegeben wird, sind auch diese Zahlen nicht verwertbar. Wenn kein normales Vergleichsmaterial vorliegt, so kann man gewisse Schlüsse aus dem Vergleich der verschiedenen Mißbildungen untereinander ziehen. So ergibt sich etwa aus den *Eichmannschen* Zahlen, daß die Mißbildungen des Zentralnervensystems gegenüber den anderen Mißbildungsgruppen keine Bevorzugung der höheren mütterlichen Altersklassen zeigen.

Ein gleichartiges Resultat liefert die Berechnung der Zahlen von *Nowak*. Unter 81 Fällen von Mißbildungen des Zentralnervensystems war die Mutter in 3,7% älter als 40 Jahre, in dem Gesamtmaterial von 237 Mißbildungen waren 3,8% der Mütter älter als 40 Jahre.

Winter und Pätz haben die Berliner Mißbildungen der Jahre 1951 bis 1956 ebenfalls mit den Münchener Zahlen verglichen. Sie fanden dabei eine relative Steigerung der Mißbildungshäufigkeit auf das 2,15fache nach dem 40. Lebensjahr der Mutter. Die Tatsache, daß die vermeintliche altersbedingte Steigerung der Mißbildungshäufigkeit in ihrem Material etwas geringer als in dem der vorhergehenden Jahre ist, dürfte damit zusammenhängen, daß in den Jahren nach 1950 der Prozentsatz der Mütter über 40 Jahre in der Allgemeinbevölkerung abgenommen hat. In West-Berlin wurden im Jahre 1949 noch 4,9% aller lebenden Kinder von Müttern über 40 Jahren geboren, im Jahre 1953 waren es nur noch 3,7%. Wenn wir annehmen, daß die Häufigkeit von Mißbildungen unabhängig vom Alter der Mutter wäre, daß also in Berlin auch unter den Kindern mit Mißbildungen im Jahre 1949 4,9% von Müttern über 40 Jahren, im Jahre 1953 aber nur noch 3,7% von Müttern über 40 Jahren geboren würden, und wenn wir hierbei das kritisierte Verfahren anwenden würden, so erhielten wir eine scheinbare Steigerung der Mißbildungshäufigkeit bei Müttern über 40 Jahren im Jahre 1949 auf das 2,4fache, im Jahre 1953 auf das 1,8fache. Diese Zahlen liegen verdächtig nahe den berichteten Werten, so daß Zweifel an dem in Berlin beobachteten Effekt des mütterlichen Alters auf die Mißbildungshäufigkeit begründet sind. Genauerer läßt sich ohne einwandfreie Vergleichszahlen nicht sagen. Eine Stütze findet der Zweifel an der vermeintlichen Zunahme mit dem Alter der Mutter noch in den Zahlen, die *Winter und Pätz* für den Zusammenhang zwischen Geburtennummer und Mißbildungshäufigkeit geben. In diesem Fall haben sie nämlich Berliner Vergleichsmaterial herangezogen. Sie fanden die folgende Verteilung auf die einzelnen Geburtennummern:

Tabelle 4. Geburtennummer bei Entbindungen der Berliner Universitäts-Frauenklinik und bei Mißbildungen in Berlin

Geburtennummer	Frauenklinik 1955–1956 %	Mißbildungen Großstadt Berlin 1950–1955 %
1	52	56,4
2	28	25,8
3	11	9,4
4	5	4,2
5 und weitere	4	4,2

Die höheren Geburtennummern sind hier unter den Mißbildungen nicht häufiger. Bei der hohen Korrelation zwischen Alter der Mutter und Geburtennummer müßte man aber erwarten, daß sich ein etwaiger deutlicher Einfluß des mütterlichen Alters indirekt auch noch durch einen Zusammenhang mit der Geburtennummer hätte verraten müssen.

Das Material von *Eichmann und Gesenius* stammt zu einem beträchtlichen Teil aus den Kriegs- und Nachkriegsjahren (Jahrgänge 1935 bis 1950), in denen auch in der Allgemeinbevölkerung der Prozentsatz der Geburten von Müttern über 40 Jahren höher als in Friedenszeiten lag.

Wie stark der Prozentsatz der Mütter über 40 Jahren während der Kriegs- und Nachkriegsjahre in Hamburg geschwankt hat, geht aus der folgenden Tabelle hervor (entsprechende Zahlen aus Berlin sind mir nicht bekannt, sie dürften aber ähnliche Verhältnisse zeigen, jedenfalls gilt dies für die Abnahme des Prozentsatzes der älteren Mütter seit 1949):

Tabelle 5. Prozentsatz der Geburten von Müttern über 40 Jahren an allen Geburten. Lebend- und Totgeburten in Hamburg

Jahr	%	Jahr	%	Jahr	%
1937	3,5	1943	5,2	1949	4,4
1939	3,7	1945	6,2	1951	3,6
1941	4,2	1947	4,5	1953	3,2

Die Unterschiede sind so bedeutend, daß für genauere Aussagen über den Zusammenhang zwischen Mißbildungshäufigkeit und mütterlichem Alter eine Standardisierung der Vergleichsbevölkerung erforderlich wird. Wenn die betreffende Mißbildung von Jahr zu Jahr gleich häufig in der Bevölkerung bleibt, so braucht man nur die Verteilung der mütterlichen Altersklassen im Gesamtmaterial zu erkennen, aus dem die Mißbildungen stammen. Nimmt die Häufigkeit aber ab oder zu, so muß man eine standardisierte Vergleichsbevölkerung konstruieren, in der die einzelnen Geburtsjahrgänge relativ gleich stark besetzt sind wie in dem Mißbildungsmaterial. Wie groß die Fehler sind, die bei Nichtbeachtung der Veränderungen in Mißbildungshäufigkeit und mütterlichem Alter entstehen können, soll das folgende Beispiel zeigen. In der Universitäts-Frauenklinik Hamburg-Eppendorf hat sich von den Jahren 1902–1914 bis 1935–1939 die Verteilung der mütterlichen Altersklassen stark verschoben. Dies geht aus der folgenden Zusammenstellung hervor:

Tabelle 6. Geburten der Frauenklinik Hamburg-Eppendorf nach mütterlichen Altersklassen

Jahre	Alter der Mutter in Jahren					
	Bis 19 %	20-24 %	25-29 %	30-34 %	35-39 %	40 und mehr %
1902-1914	19,0	45,7	22,3	6,6	4,1	2,2
1935-1939	5,0	29,1	33,3	20,4	9,4	2,9

Dieselbe Tendenz ergibt sich aus den Zahlen, die *Solth* für verschiedene andere geburtshilfliche Kliniken gibt (Tabelle 7).

Tabelle 7. Prozentsatz der Entbindungen von Müttern über 40 Jahre

Berlin	1913-1914	1,41	1945-1947	4,24
Würzburg	1900-1904	3,76	1945-1948	5,05
Marburg	1900-1904	2,73	1945-1949	3,77

Diese Zahlen zeigen auch lokale Unterschiede, die einen Vergleich von Normalmaterial von einem Orte mit pathologischem Material von einem anderen verbieten.

Die Hauptursache für die Abnahme des Anteils der Entbindungen junger Mütter ist in der Zunahme der Klinikentbindungen zu suchen. In früheren Jahrzehnten wurden in der Klinik vorwiegend uneheliche Mütter entbunden, während die Klinikentbindungen sich heute einem repräsentativen Querschnitt der Allgemeinbevölkerung nähern. So ergaben Stichprobenauszahlungen an dem Material der Eppendorfer Frauenklinik in den Jahren 1903 bis 1905 $73,9 \pm 2,8\%$ uneheliche Geburten, im Jahre 1914 waren es $61,0 \pm 4,9\%$ und 1953 nur noch $17,1 \pm 1,1\%$. Gleichzeitig mit der Alterszusammensetzung der Mütter hat die Häufigkeit verschiedener Mißbildungen sich verändert. So wurden 1902 bis 1914 unter 14 738 Geburten 13 Neugeborene mit Spina bifida gezählt, 1935 bis 1939 waren es 19 auf 8060 (0,088 bzw. $0,236\%$). Die Frage, ob dieser Häufigkeitsunterschied signifikant ist, soll uns hier nicht beschäftigen. Es soll nur gezeigt werden, welche systematischen Fehler auftreten können, wenn ein derartiger Häufigkeitsunterschied besteht und bei der Ermittlung des Zusammenhangs zwischen mütterlichem Alter und Mißbildung nicht berücksichtigt wird. Wenn wir das Gesamtmaterial der beiden Perioden 1902-1914 und 1935-1939 zusammenwerfen und dann die Beziehungen zwischen mütterlichem Alter und Häufigkeit der Spina bifida studieren, so ergibt sich ein scheinbarer Anstieg mit dem Alter der Mutter selbst dann, wenn die Spina bifida unabhängig vom Alter der Mutter wäre, und zwar einfach deshalb, weil in der Periode, in der die Spina bifida seltener war, die Geburten junger

Mütter überwogen, während in der Periode mit höherer Häufigkeit dieser Mißbildung die Mütter älter waren. Die Größenordnung des Scheineffektes, der trotz völliger Unabhängigkeit der Mißbildung vom Alter der Mutter auftreten müßte, läßt sich leicht berechnen. Wir nehmen an, daß die 13 Fälle von Spina bifida, die in den Jahren 1902 bis 1924 zur Beobachtung kamen, dieselbe prozentuale Verteilung auf die mütterlichen Altersgruppen zeigen würden, wie das damalige Gesamtmaterial. Ebenso nehmen wir an, daß die Verteilung der mütterlichen Altersgruppen für die 17 Fälle der Jahre 1935 bis 1939 nicht von der der gesamten Geburten in diesem Zeitraum abweichen soll. Wir erhalten dann die folgenden Erwartungswerte für die eben formulierte Null-Hypothese:

Tabelle 8. Zu erwartende Zahl von Spina-bifida-Fällen

Jahre	Alter der Mutter	
	Bis 19	Über 30
1902-1914	2,47	1,68
1935-1939	0,95	6,21
Zusammen	3,42	7,89

In dem Gesamtmaterial beider Perioden stammen 3193 Geburten von Müttern unter 20 Jahren, 4537 von Müttern über 30 Jahren. Der Prozentsatz der Spina-bifida-Fälle in der Altersklasse der jungen Mütter, der sich bei völliger Altersunabhängigkeit der Mißbildung als reiner Scheineffekt ergeben würde, wäre 0,107%, der Prozentsatz bei den Müttern über 30 Jahre wäre 0,174%. Man könnte also denken, daß die Spina bifida vom Alter der Mutter unter 20 bis über 30 Jahren um über 60% an Häufigkeit zunimmt. Tatsächlich beobachtet wurden aber 7 Fälle von Spina bifida bei Müttern über 30 Jahren, also nicht mehr als zu erwarten (7,89).

Der Scheineffekt verschwindet, wenn man nicht die Gesamtbevölkerung zum Vergleich heranzieht, sondern eine standardisierte Vergleichsbevölkerung, die in dem relativen Anteil der Geburtsjahrgänge entsprechend zusammengesetzt ist wie das Material der Mißbildungen. Anstatt der unkorrigierten empirischen Zahl von 0,174% bei Müttern über 30 Jahren erhalten wir den standardisierten Wert von 0,127%, der sogar unter dem Wert der Gesamthäufigkeit in allen Altersklassen von 0,140% liegt.

In den vergangenen Jahrzehnten sind in allen zivilisierten Ländern starke Verschiebungen im Geburtenmaterial der Frauenkliniken eingetreten. Deshalb muß man sich bei Untersuchungen, die mehrere Jahrzehnte umfassen, gegen die genannte Fehlerquelle sichern, indem man prüft, ob die zu untersuchenden Mißbildungen gleich häufig geblieben sind,

und, falls dies nicht der Fall ist, die Vergleichsbevölkerung standardisiert. In den Arbeiten von *Ehrat* (Geburten von 1921 bis 1944), *Büchi* (Geburten von 1911 bis 1949), *Buurman*, *Langendörfer*, *Noack und Witt* (Geburten von 1901 bis 1956) und *Hegnauer* (Geburten seit 1907) ist der erfaßte Zeitraum zu groß, als daß man für genauere Aussagen über den Einfluß des mütterlichen Alters etwaige Veränderungen des mütterlichen Alters und der Mißbildungshäufigkeit außer acht lassen dürfte.

Nicht nur zeitliche Unterschiede zwischen pathologischem Material und normalen Kontrollen können zu fehlerhaften Schlüssen führen, sondern auch geographische Unterschiede. In einer Studie über 1188 Kinder mit angeborenen Herzfehlern haben *Lamy, Grouchy und Schweisguth* einen signifikanten Unterschied zwischen den Probanden und der normalen Kontrollbevölkerung in der durchschnittlichen Geburtennummer gefunden (Patienten $2,24 \pm 0,04$, Kontrollen $2,03 \pm 0,05$). Da die Patienten aus ganz Frankreich stammen, die Kontrollen vorwiegend aus Paris, mag sich in dem Unterschied nur die unterschiedliche Kinderzahl in Stadt und Land widerspiegeln.

Wir haben bei einer Serie von 504 Kindern mit spastischer Pylorus-hypertrophie keine signifikante Abweichung von der Geburtenverteilung in Hamburg finden können. Dieser negative Befund widersprach den sonst in der Literatur niedergelegten Erfahrungen. Unser Patientenmaterial stimmte bezüglich der Geburtsjahrgänge mit der normalen Kontrollbevölkerung – allen ehelich lebendgeborenen Kindern in Hamburg – überein, es deckt sich aber nicht mit diesen in der Herkunft. Als wir die Patienten unterteilten in die in Hamburg geborenen und die von außerhalb Hamburgs in Hamburger Krankenhäuser gebrachten, zeigte sich ein deutlicher Unterschied in der Verteilung der Geburtennummern (siehe Tabelle 8).

Man sieht daraus, daß die geographische und soziale Herkunft des Materials zu beachten ist, wenn man Aussagen über die Wirkung von

Tabelle 9. Geburtenverteilung von Patienten mit spastischer Pylorushypertrophie

Geburtennummer	Alle Patienten %	Patienten		Ehelich Lebendgeborene Hamburg %
		aus Hamburg %	von außerhalb %	
1	54,0	56,1	48,4	51,0
2	26,6	25,3	25,4	29,2
3	11,2	10,5	16,1	11,7
4	6,3	5,7	5,4	4,5
5	1,5	1,4	2,3	1,8
6 und mehr	1,2	1,0	2,3	1,5

Faktoren wie Geburtennummer oder Alter der Eltern machen will, die ja von soziologischen Faktoren abhängen. Es ist denkbar, daß die Bevorzugung der erstgeborenen Kinder durch die spastische Pylorushypertrophie mit der Erstgeburt als solcher nichts zu tun hat, sondern nur ein Ausdruck dafür ist, daß Kinder mit Pylorushypertrophie etwas häufiger in sozial höherstehenden kinderarmen Familien vorkommen. Hierzu würde jedenfalls die Tatsache passen, daß mit zunehmender Angleichung der sozialen Unterschiede in der Kinderzahl auch die früher deutlichere Bevorzugung der Erstgeborenen durch die spastische Pylorushypertrophie langsam zu verschwinden scheint.

In Ländern, wo verschiedene Rassen nebeneinander leben, muß bei der Frage des Zusammenhanges zwischen Mißbildung und Alter der Eltern untersucht werden, ob die betreffenden Mißbildungen bei den verschiedenen Rassen gleich häufig sind, und ob die Altersverteilung der Gebärenden bei ihnen übereinstimmt. So fanden *MacMahon, Pugh und Ingalls* in New York Anencephalie bei Negern seltener als bei Weißen. Ein deutlicher Unterschied in der Häufigkeit der Anencephalie zwischen Weißen und Negern findet sich auch in Südafrika (*Penrose* 1957), er ist also wohl nicht milieubedingt, sondern durch unterschiedliche Genhäufigkeiten in beiden Populationen. Bei den Negern in New York sind Geburten von Müttern über 40 Jahren seltener als bei Weißen (2,4% gegenüber 3,6%, nach *McIntosh, Merritt, Richards, Samuels und Bellous*). Der von *Ingalls, Pugh und MacMahon* gefundene Anstieg der Anencephalie mit dem mütterlichen Gebäralter mag teilweise hiermit zusammenhängen. Ein sicheres Urteil ist aber nicht möglich, da in der genannten Arbeit über die Altersabhängigkeit der rassische Faktor nicht berücksichtigt wurde. Von Bedeutung ist vielleicht auch, daß die Häufigkeit der Anencephalie bei den Juden in New York nur ein Siebentel der Häufigkeit bei der übrigen weißen Bevölkerung betrug. Wenn zwischen den New Yorker Juden und den übrigen Weißen stärkere Unterschiede in der Altersverteilung der Gebärenden bestehen, so kann dies einen deutlichen Scheineffekt einer Altersabhängigkeit produzieren.

c) *Vortäuschung eines Effektes der Geburtenordnung durch fehlerhafte statistische Bearbeitung unabgeschlossener Geschwisterreihen.*

Margaret Thompson hat in einer Untersuchung an 115 Patienten mit Coeliakie gefunden, daß sie über Erwartung häufig die letzten in der Geschwisterreihe seien. So waren in Familien mit 3 Kindern die Coeliakiepatienten 4mal erste und 16mal letzte Kinder, in Familien mit 4 Kindern 3mal erste und 16mal letzte Kinder. In Familien mit 5 bis 8 Kindern

waren die ersten drei Geburtennummern frei von Coeliakiepatienten, während sich unter den vierten und folgenden Kindern 10 Patienten fanden. Aus diesem Befund hat *Margaret Thompson* geschlossen, daß eine Störung des pränatalen Wachstums infolge der ungünstigen intrauterinen Umwelt der älteren oder multiparen Mütter ein für die Coeliakie bedeutsamer ätiologischer Faktor sein könne.

In einer Untersuchung an 100 Patienten mit kongenitalen Herzfehlern sind *Navratil, Wenger und Kaindl* auf Grund ähnlicher Befunde zu gleichartigen Schlüssen gelangt. In ihrem Material waren die Patienten in Familien mit 2 Kindern 10mal erste und 16mal zweite Kinder, in Familien mit 3 Kindern 3mal erste und 6mal letzte Kinder, in Familien mit 4 Kindern 3mal erste und 6mal letzte Kinder, und in den Familien mit höheren Kinderzahlen zeigte sich eine ausgesprochene Häufung unter den letzten Geburtennummern.

Die in diesen Untersuchungen zutage tretende Bevorzugung der späteren Geburtennummern ist mindestens teilweise ein durch eine ungeeignete Methode produzierter Scheineffekt. Dieser Punkt verdient näher erläutert zu werden, da auch andere Untersuchungen durch die gleiche Fehlerquelle verfälschte Ergebnisse enthalten. Insbesondere sind hier die von *Murphy* wiederholt publizierten Zahlen über die Abhängigkeit von Mißbildungen von der Geburtennummer und vom Alter der Mutter zu nennen (1936, 1947, 1953, 1954). Die durch die *Murphysche* Studie erfaßten Kinder waren in den Jahren 1929 bis 1933 geboren, die erste Publikation erfolgte 1936. Offenbar kann die Mehrzahl der erfaßten Familien noch nicht als abgeschlossen betrachtet werden. Die Nachuntersuchungen der Familien erfolgten in 74% der Fälle weniger als 5 Jahre nach der Geburt der Probanden. *Murphy* vergleicht die Verteilung der Geburtennummern von Probanden und von ihren gesunden Geschwistern. Es liegt auf der Hand, daß bei diesem Vorgehen alle vorausgehenden Geburten vollständig, die folgenden aber nur zum Teil erfaßt werden konnten. Die gesunden Geschwister, die als normales Vergleichsmaterial dienten, waren also auf niedrige Geburtennummer ausgelesen. Relativ zu diesen normalen Geschwistern muß natürlich die Geburtennummer der mißgebildeten Probanden erhöht erscheinen. So waren die Probanden 1,46mal so oft 5. Kinder als erwartet, 2,06mal so oft 7. Kinder und 3,40mal so oft 10. und weitere Kinder. Vergleicht man nicht mit den unabgeschlossenen Geschwisterschaften, sondern mit den Zahlen der amerikanischen Bevölkerungsstatistik, so ist praktisch keine Differenz vorhanden. In der folgenden Tabelle ist der Vergleich mit den Geschwistern dem Vergleich mit der Gesamtbevölkerung gegenübergestellt.

Tabelle 10. Verteilung der Geburtennummern von 582 mißgebildeten Kindern und von 2,14 Millionen Kindern des Geburtsjahrganges 1936

Geburtennummer	Mißgebildete Kinder	Normale Geburten	Relative Häufigkeit der Mißbildung bei Vergleich mit	
	%	%	Bevölkerung %	Geschwistern %
1	34,5	35,8	0,96	0,88
2	22,5	22,9	0,98	0,86
3	13,2	13,5	0,98	0,90
4	7,2	8,7	0,83	0,94
5	7,0	5,8	1,21	1,46
6	4,5	4,1	1,10	1,42
7	4,0	3,0	1,33	2,06
8	2,6	2,1	1,24	2,28
9	1,9	1,5	1,27	3,06
10 und mehr	2,6	2,6	1,00	3,40

Noch größer wird der Fehler, wenn die Probanden bei der Geburt oder in den ersten Lebensmonaten erfaßt werden und ihre Geburtennummern mit denen ihrer Geschwister verglichen werden. Einen derartigen Vergleich haben *Ingalls und Prindle* bei Neugeborenen mit Oesophagus-Atresie durchgeführt. Sie fanden dabei eine Zunahme der Oesophagus-Atresie auf das 11fache bei den zehnten und weiteren Geburten. Tatsächlich sagt dieser Vergleich weiter nichts aus, als daß Neugeborene immer die letzten Kinder in der Familie sind. Für das Material von *Ingalls und Prindle* sind in der folgenden Tabelle die relativen Häufigkeiten bei den einzelnen Geburtennummern verglichen, die man mit dem Geschwister-Vergleich und mit dem Vergleich mit der Bevölkerung erhält.

Tabelle 11. Relative Häufigkeit der Oesophagus-Atresie bei den einzelnen Geburtennummern

Geburtennummer	Relative Häufigkeit von Oesophagus-Atresie bei Vergleich mit	
	Geschwistern	Bevölkerung
1	0,55	0,85
2	1,39	1,49
3	1,52	0,88
4	1,09	0,45
5	1,92	0,91
6	1,56	0,63
7	2,17	0,87
8	3,03	1,24
9	4,88	1,73
10	5,27	1,52

Auch noch bei der Erfassung der Probanden im späteren Kindesalter sind die letzten Geschwister scheinbar bevorzugt. Dies wird durch die folgende Zusammenstellung deutlich, die 3078 aufeinanderfolgende Patienten der Kinder-Poliklinik Hamburg-Eppendorf betrifft.

Tabelle 12. Geburtennummer und Kinderzahl bei 3078 Patienten der Universitäts-Kinderpoliklinik Hamburg-Eppendorf

Kinder- zahl	Geburtennummer										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1	993										
2	418	697									
3	102	177	276								
4	18	49	57	104							
5	5	12	19	24	47						
6	1	1	3	6	13	23					
7	—	—	2	2	—	1	6				
8	—	—	—	2	—	4	1	3			
9	—	—	—	1	—	—	1	2	4		
10	—	—	—	—	—	—	—	1	—		
11	—	—	—	—	—	—	1	—	—		
12	—	—	—	—	—	—	—	—	1		

(Dazu ein 13. von 14 Kindern und ein 14. von 17 Kindern)

Die ersten und die einzigen Kinder in der obigen Tabelle werden zum Teil nicht einzelne Kinder bleiben, sondern bei Geburt jüngerer Geschwister zu ersten Kindern in Zwei-, Drei- und Mehrkind-Familien werden. Entsprechendes gilt natürlich auch für die zweiten Kinder in Zweikindfamilien usw. Jedenfalls gibt eine Aufstellung wie die obige, die von im Kindesalter erfaßten Probanden aus unabgeschlossenen Familien hervorgeht, ein systematisch verzerrtes Bild, das stark abweicht von dem Bild, das nach Abschluß der Familien zu erwarten ist. Unter gewissen Voraussetzungen läßt sich jedoch die endgültige Verteilung von Kinderzahlen und Geburtennummern in dem Gesamtmaterial nach Abschluß der Familien aus der obigen Aufstellung rekonstruieren. Die erforderlichen Voraussetzungen sind folgende:

Alle Geburtennummern müssen mit gleicher Vollständigkeit erfaßt sein. Die Geburten müssen in den kommenden Jahren dieselbe Verteilung nach Geburtennummern zeigen wie in den vorausgehenden. Die Rekonstruktion erfolgt dann nach dem Prinzip, daß die Anzahl der bleibenden Einkindfamilien gleich der Differenz der Zahl der ersten Kinder minus der Zahl der

zweiten Kinder ist, entsprechend ist die Zahl der endgültig zu erwartenden Zweikindfamilien gleich der Differenz der Zahl der zweiten Kinder minus der Zahl der dritten Kinder usw. Wir erhalten aus der obigen Aufstellung unter den genannten Voraussetzungen die folgende Rekonstruktion:

*Tabelle 13. Geburtennummer und Kinderzahl bei 3078 Patienten
der Universitäts-Kinderpoliklinik Hamburg-Eppendorf
Rekonstruktion der zu erwartenden Verteilung nach Abschluß der Familien*

Kinder- zahl	Geburtennummer										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1	601										
2	579	579									
3	218	218	218								
4	79	79	79	79							
5	33	33	33	33	33						
6	18	18	18	18	18	18					
7	3	3	3	3	3	3	3				
8	1	1	1	1	1	1	1	1			
9											
10											
11	5	5	5	5	5	5	5	5	5	1	1
12 und mehr											
Summe	1537	936	357	139	60	27	9	6	5		

Ein Vergleich der ursprünglichen Aufstellung mit der Rekonstruktion zeigt, daß, entsprechend den genannten Voraussetzungen, die Summe der 1., 2., 3. usw. Geburten bei beiden gleich ist, daß aber in der Rekonstruktion innerhalb der einzelnen Kinderzahlen pro Familie die Erst-, Zweit-, Drittgeburten usw. gleich häufig sind. Es ist nun zu prüfen, ob die Voraussetzungen vernünftig sind, ob also das Rekonstruktionsverfahren sinnvoll ist. Diese Prüfung ist möglich durch die Daten des Hamburger Statistischen Landesamtes für die Geburtenfolge aller ehelichen Geburten in Hamburg. Da diese Daten alle Geburten erfassen, also jedenfalls keine Geburtennummer bevorzugen oder vernachlässigen, kann ein Vergleich mit dem Poliklinikmaterial zeigen, wieweit dieses für die Gesamtbevölkerung repräsentativ ist, oder ob es etwa von dieser in systematischer Weise abweicht. Zuvor war allerdings eine Standardisierung der Normalbevölkerung notwendig, das heißt eine Auswahl, in der die Geburtsjahrgänge 1936 bis 1952, um die es sich bei dem Poliklinikmaterial handelt, im gleichen Verhältnis vertreten sind wie in dem Poliklinikmaterial. Die standardisierte

Vergleichsbevölkerung zeigt gewisse Abweichungen vom Poliklinikmaterial bezüglich der Verteilung der Geburtennummern und der mütterlichen Altersklassen, wie aus der folgenden Tabelle hervorgeht:

Tabelle 14. Vergleich der Geburtennummern von 3078 Poliklinikpatienten mit einer nach Geburtsjahrgängen standardisierten Normalbevölkerung von Hamburger Geburten

Geburtennummer	Poliklinik %	Ganz Hamburg %
1	49,9	45,5
2	30,4	29,5
3	11,6	13,7
4	4,5	5,8
5	1,9	2,6
6 und mehr	1,6	2,7

Die Unterschiede liegen aber nicht etwa in der Richtung, wie man sie bei der scheinbaren Bevorzugung der späteren Geburtennummern in der Tabelle 12 erwarten würde, sondern gerade in umgekehrter Richtung. Die Poliklinikpatienten sind etwas häufiger erste und zweite Kinder, seltener spätere Kinder. Der Unterschied ist teilweise dadurch bedingt, daß die Zahlen des Statistischen Landesamtes nur für ehelich geborene Kinder gelten. Unter den unehelich geborenen Kindern, die in Hamburg zwischen 7,7% (1940) und 20,1% (1945), meist etwa 10% aller Geburten ausmachen, überwiegen die Erstgeburten. Vielleicht kommt auch eine Tendenz junger Mütter mit ersten Kindern hinzu, die Poliklinik aufzusuchen, wo ältere und erfahrenere Mütter sich weniger besorgt zeigen. Im Prinzip spricht der Vergleich der Geburtennummern aber dafür, daß die Voraussetzungen für eine Extrapolation der abgeschlossenen Geschwisterschaften aus den un abgeschlossenen erfüllt sind. Man könnte nun vermuten, daß die starke Besetzung der späteren Altersklassen in der Tabelle 12 davon herrührt, daß in dem Poliklinikmaterial zahlreiche Säuglinge enthalten sind, die natürlich letzte Kinder sind. Tatsächlich waren aber in dem Material nur 9,3% der Kinder jünger als ein Jahr und 57,3% älter als 6 Jahre. Die folgende Tabelle soll zeigen, wie groß der Scheineffekt der Bevorzugung der späteren Geburtennummern auch dann noch ist, wenn es sich um ältere Kinder handelt, und zwar in dem gewählten Beispiel um 425 fettleibige Kinder, von denen nur 7,5% 6 Jahre und jünger, 70% dagegen 10 Jahre und älter waren.

Tabelle 15. Scheinbare Bevorzugung der letzten Geburtennummern bei fettleibigen Kindern

Kinder- zahl	Geburtennummer						
	1	2	3	4	5	6	7
1	144						
2	59	90					
3	16	14	43				
4	2	5	7	13			
5	2	2	3	5	10		
6	—	—	1	2	1	3	
7	—	1	—	—	—	—	1
Summe	223	112	54	20	11	3	1 (dazu ein 9. von 12 Kindern)

Auch hier zeigt ein Vergleich mit der Geburtennummer mit einer nach den Geburtsjahrgängen der fettleibigen Kinder standardisierten Normalbevölkerung, daß von einer wirklichen Bevorzugung der höheren Geburtennummern nicht die Rede sein kann:

Tabelle 16. Verteilung der Geburtennummern von fettleibigen Kindern und von Geburten in ganz Hamburg in den gleichen Jahren

Geburtennummer	Fettleibige Kinder %	Geburten in Hamburg %
1	52,9	42,1
2	26,1	29,7
3	12,4	15,1
4	4,5	6,7
5	2,6	3,1
6 und weitere	1,4	3,2

Tatsächlich sind die höheren Geburtennummern unter den fettleibigen Kindern schwächer besetzt als in der Allgemeinbevölkerung. Dies kann zwei verschiedene Ursachen haben, unter denen man bei unabgeschlossenen Geschwisterschaften zunächst nicht entscheiden kann. Einerseits könnten die fettleibigen Kinder im Durchschnitt aus kleineren Familien stammen, anderseits wäre es denkbar, daß die erstgeborenen Kinder einer Familie bevorzugt fettleibig würden. Im letzteren Fall wäre natürlich das oben geschilderte Rekonstruktionsverfahren zur Ermittlung der Kinderzahl nach Abschluß der Familien nicht anwendbar. Es gibt nun aber einige indirekte

Methoden, die auch bei un abgeschlossenen Geschwisterschaften ein Wahrscheinlichkeitsurteil zugunsten der einen oder der anderen Möglichkeit erlauben. Wenn die Kinderzahl als solche ohne Bedeutung wäre, fettleibige Kinder aber bevorzugt Erstgeborene wären, dann wäre das Alter der Mütter bei der Geburt, wenn es unter Berücksichtigung der Geburtennummer mit dem in der Normalbevölkerung verglichen wird, nicht von letzterem verschieden. Andererseits wäre bei ausschlaggebender Bedeutung der Kinderzahl zu erwarten, daß die Mütter der fettleibigen Kinder älter wären als die Mütter von Kindern gleicher Geburtennummer in der Allgemeinbevölkerung. Die Ursache hierfür liegt in der Tatsache begründet, daß einer der entscheidenden Faktoren für die Größe der abgeschlossenen Geschwisterschaften das Heiratsalter der Eltern ist. Im Durchschnitt sind daher Mütter zweiter Kinder von Familien mit 6 Kindern jünger als die Mütter zweiter Kinder von Familien mit 2 Kindern. Umgekehrt kann man schließen, daß höheres Durchschnittsalter der Mütter in einem Kollektiv, im Vergleich zur Gesamtbevölkerung unter Berücksichtigung der Geburtennummer, dafür spricht, daß das Kollektiv geringere Kinderzahlen hat als die Gesamtbevölkerung. Allerdings wird hierbei vorausgesetzt, daß das Alter der Mutter als solches ohne Einfluß ist. Eine zweite Möglichkeit, die praktisch auf dasselbe hinausläuft, ist die Prüfung, ob der zeitliche Abstand zwischen den Geburten von Geschwistern zwischen Kollektiv und Vergleichsbevölkerung gleich groß ist. Ist er in dem zu prüfenden Kollektiv kleiner als in der Vergleichsbevölkerung, so spricht das dafür, daß die Kinderzahl nach Abschluß der Geschwisterschaften größer ist; ist er größer, so ist die zu erwartende Kinderzahl geringer. Auch hierbei würde sich ein direkter Einfluß des mütterlichen Alters störend bemerkbar machen.

Für fettleibige Kinder ist der Vergleich des mütterlichen Alters in der folgenden Tabelle ausgeführt:

*Tabelle 17. Prozentsatz der Mütter über 30 Jahre
bei 418 fettleibigen Kindern und bei 3037 Patienten der Poliklinik*

Geburtennummer	Fettleibige Kinder %	Poliklinikpatienten 1952-1954 %
1	28,1	19,0
2	55,0	39,1
3	65,4	60,3
4 und weitere	80,5	76,8

Rein formal betrachtet wäre es nach diesen Zahlen möglich, daß Fettleibigkeit erstens die erstgeborenen Kinder bevorzugt, zweitens von höherem

Alter der Mutter abhängt. Es scheint aber von vornherein nicht wahrscheinlich, daß diese beiden Faktoren, die in hoher Korrelation zueinander stehen, in entgegengesetzter Richtung wirken sollen. Auch ist es im Sinne der «Ökonomie der Hypothesen» plausibler, anzunehmen, daß für die beiden Phänomene ein gemeinsamer Faktor, nämlich die kleinere Kinderzahl in den Familien der Fettleibigen, verantwortlich ist. Auch klinische und psychologische Gründe begünstigen diese Deutung. Hier ist zunächst nur das rein formale methodische Problem zu diskutieren. Unter der Voraussetzung, daß die Fettleibigkeit der Kinder unabhängig von der Geburtennummer, aber abhängig von der Geschwisterzahl ist, ist das Rekonstruktionsverfahren zur Gewinnung der zu erwartenden abgeschlossenen Familien gestattet. Dabei finden wir für die Fettleibigkeit die folgenden Zahlen, denen entsprechende Zahlen für alle Geburten in Hamburg, standardisiert nach den Geburtsjahrgängen der fettleibigen Kinder, gegenübergestellt sind:

Tabelle 18. Rekonstruierte Geschwisterzahl nach Abschluß der Familien auf Grund der Verteilung der Geburtennummern

Kinderzahl	Fettleibige Kinder o/o	Normalbevölkerung o/o
1	48,8	29,7
2	26,0	34,7
3	15,3	19,8
4	4,0	8,6
5 und mehr	4,9	7,4

Navratil, Wenger und Kaindl haben die unkorrigierten Kinderzahlen in Familien von Neugeborenen der Wiener Frauenklinik mit den ebenfalls unkorrigierten Kinderzahlen in Familien von 100 Kindern mit angeborenen Herzfehlern verglichen. Sie fanden, daß die Herzfehler-Kinder im Durchschnitt 2,08 Geschwister hatten, die 200 Vergleichskinder der Frauenklinik 0,925 Geschwister. Der Unterschied war statistisch signifikant. Die Autoren schreiben: «Die Tatsache, daß Kinder mit angeborenen Herzfehlern im Durchschnitt mehr Geschwister besitzen als Kinder der Normalbevölkerung, spricht dafür, daß jene häufig später geborene sind und daher eine Auslese aus der Normalbevölkerung in bezug auf größere Geschwisterschaften darstellen.» Die Zahlen von *Navratil* und Mitarbeitern sind in den ersten beiden Spalten der folgenden Tabelle wiedergegeben. Ihnen sind in den beiden letzten Spalten die rekonstruierten vollständigen Geschwisterschaften gegenübergestellt.

Tabelle 19. Kinderzahl von 200 Müttern gesunder Kinder (I. Frauenklinik) und von 100 Müttern eines Kindes mit angeborenem Herzfehler (in Prozent)

Kinderzahl	Unkorrigiert		Korrigiert	
	«Normal»	Herzfehler	«Normal»	Herzfehler
1	47,5	18	33,7	22,2
2	31,5	34	42,1	33,3
3	11,5	18	15,8	27,8
4 und mehr	9,5	30	8,4	16,7

Durch die Rekonstruktion verschwinden die Unterschiede nur teilweise. Die Ursache für die Verringerung der Unterschiede liegt auf der Hand: Nach der Geburt eines beliebigen Kindes sind im Durchschnitt von der endgültigen Kinderzahl n erst $\frac{n+1}{2}$ vorhanden. Werden die Kinder dagegen im Alter von einigen Jahren erfaßt, so sind inzwischen natürlich weitere Kinder in der Familie geboren. Wenn in der Verteilung der endgültigen Kinderzahlen zwischen zwei Kollektiven kein Unterschied besteht, so würden die vermeintlichen Unterschiede durch das Rekonstruktionsverfahren ganz ausgeglichen werden. Das Rekonstruktionsverfahren setzt aber voraus, daß während des Beobachtungszeitraumes keine Veränderungen in der Kinderzahl eingetreten sind und daß die verschiedenen Geburtennummern mit gleicher Vollständigkeit erfaßt worden sind. Die fehlende Übereinstimmung zwischen den rekonstruierten Kinderzahlen der 3. und 4. Spalte der Tabelle könnte auf einer wirklichen Bevorzugung der Familien mit mehr Kindern beruhen, es wäre aber auch möglich, daß die Geburten in der Frauenklinik auf Erstgeburten ausgelesen sind entweder dadurch, daß uneheliche Mütter meist in der Klinik entbinden, oder dadurch, daß sie in einer Zeit abnehmender Kinderzahl aus späteren Jahren stammen als die Herzfehlerkinder. So waren etwa in Hamburg im Jahre 1939 40,0% aller Geburten erste Kinder, im Jahre 1953 waren es 53,4%. Das Rekonstruktionsverfahren würde dabei für 1939 23,2% Einzelkindfamilien ergeben, für 1953 aber 46,3%. Vergleichszahlen, die solche Schwankungen nicht berücksichtigen, sind unbrauchbar.

Ein Urteil über den Zusammenhang zwischen Geburtennummer und Coeliakie läßt sich aus dem erwähnten Material von *Margaret Thompson* nicht gewinnen. Vermutlich ist die Bevorzugung der späteren Geschwister allein dadurch bedingt, daß die Familien noch nicht abgeschlossen waren. Vergleicht man die prozentuale Verteilung der Geburtennummern der Coeliakiepatienten mit den entsprechenden Zahlen der kanadischen Be-

völkerungsstatistik, so ergibt sich sogar eine scheinbare Bevorzugung der Erst- und Zweitgeborenen. Dieser Vergleich kann aber irreführend sein, da das Patientenmaterial aus der Stadt Toronto stammt, die Statistik aber für ganz Kanada gilt. Vielleicht kommt in der scheinbaren Bevorzugung der Erst- und Zweitgeborenen nur die geringe Kinderzahl der städtischen Bevölkerung zum Ausdruck.

Tabelle 20. Verteilung der Geburtennummern bei 115 Coeliakiepatienten und bei der kanadischen Bevölkerung

Geburtennummer	Patienten	Geburten in Kanada			
		1936	1941	1948	1952
1	40,8	25,3	34,1	31,3	29,6
2	27,0	19,2	21,7	25,5	24,4
3	18,3	13,5	13,1	15,5	17,5
4	7,0	10,2	8,6	9,2	10,7
5 und mehr	5,7	31,8	22,6	18,5	17,7

Die Frage des Zusammenhanges zwischen Coeliakie und Geburtennummer muß noch offengelassen werden. Sowohl in unserem kleinen Hamburger Material als auch in einem etwas größeren Material aus den Niederlanden, das Herr Dr. *Weijers* mir freundlicherweise zur Verfügung stellte, zeigt sich eine Bevorzugung der höheren Geburtennummern.

Tabelle 21. Prozentuale Verteilung der Geburtennummern bei Coeliakiepatienten und bei der Allgemeinbevölkerung

Geburtennummer	Patienten (n = 28)	Hamburg Kontrollen	Patienten (n = 63)	Niederlande	
				1943	Geburten 1953
1	21,4	49,7	12,7	31,2	28,8
2	46,4	30,3	19,1	23,6	24,3
3	10,7	12,2	25,4	15,6	16,6
4 und mehr	21,4	7,7	42,9	29,5	30,3

Da trotz der in Hamburg und in den Niederlanden deutlichen Bevorzugung der höheren Geburtennummern das mütterliche Alter der Coeliakiepatienten nicht höher als das der Allgemeinbevölkerung ist, handelt es sich vermutlich nicht um einen biologischen Einfluß der Geburtennummer, sondern um einen indirekten Zusammenhang. Vielleicht sind soziale Faktoren, die mit hoher Kinderzahl korreliert sind, verantwortlich.

Tabelle 22. Mütterliches Alter bei Coeliakiepatienten und Allgemeinbevölkerung

Alter der Mutter Jahre	Patienten %	Hamburg Kontrollen %	Patienten %	Niederlande 1936	Geburten 1946
Bis 19	3,4	5,1	0	2,3	1,9
20-24	27,6	28,7	17,2	17,5	15,7
25-29	41,3	31,4	37,9	30,2	28,5
30-34	17,2	21,0	20,7	26,3	28,3
35-39	6,9	10,3	17,2	16,5	18,8
40 und mehr	3,4	3,5	6,9	7,0	6,9

Bisher war nur von der scheinbaren Bevorzugung der letztgeborenen Kinder bei der Erfassung unabgeschlossener Geschwisterschaften die Rede. Unter bestimmten Voraussetzungen kann bei unabgeschlossenen Familien auch ein entgegengesetzter Scheineffekt zustandekommen, und zwar in unabgeschlossenen Familien mit geringer Geschwisterzahl. Wenn Kinder aus unabgeschlossenen Familien im Schulalter erfaßt werden, so findet sich unter den Familien mit 2 oder 3 Kindern eine scheinbare Bevorzugung der Erstgeborenen. Auf diese besondere Form einer scheinbaren Verzerrung der normalen Verhältnisse haben *Huet, Zaat und Drion* bei ihren statistischen Studien über Asthma bei Schulkindern aufmerksam gemacht. In ihrem normalen Kontrollmaterial fanden sich unter den Zweikindfamilien 53 erste auf 47 zweite Kinder, unter den Dreikindfamilien 46 erste auf 35 dritte Kinder und erst unter den Vierkindfamilien 14 erste auf 25 vierte Kinder. An dem sehr großen unausgelesenen Material der schottischen Intelligenzprüfung an 74 386 elfjährigen Schulkindern zeigte sich die gleiche scheinbare Bevorzugung der Erstgeborenen in den Familien mit wenigen Kindern.

Tabelle 23. Zahl der ersten und letzten Kinder aus Familien mit verschiedener Kinderzahl
(nach *G. H. Thomson*)

Kinderzahl	Erste Kinder	Letzte Kinder
2	9 260	6 692
3	5 441	4 088
4	2 612	2 567
5	1 100	1 619
6	427	993
7	154	607
8	51	351
9	15	214

Die Ursache der stärkeren Besetzung der Erstgeborenen bei den Zwei- und Dreikindfamilien liegt darin, daß elfjährige Kinder, welche die letzten von zwei und drei Kindern sind, meist auch die letzten bleiben, weil nach einem elfjährigen Zwischenraum nur von einem kleinen Teil der Familien weitere Kinder geboren werden. Die ersten Kinder der Zwei- und Dreikindfamilien sind dagegen zu einem Teil Erstgeborene abgeschlossener Familien, zu einem guten Teil aber Erstgeborene von Familien, die zwar zum Zeitpunkt der Erfassung Zwei- und Dreikindfamilien sind, die aber noch nicht abgeschlossen sind. Wenn ein elfjähriges Kind bereits das zweite Kind einer Zweikindfamilie ist, ist die Mutter im Durchschnitt älter, und damit dem Ende ihrer Fortpflanzungsperiode näher, als wenn das elfjährige Kind das erste einer Zweikindfamilie ist. Vom zeitlichen Abstand der Geburten, von der Größe der abgeschlossenen Familien und vom Alter bei der Erfassung hängt es ab, in welcher Familiengröße Kinder aus un-abgeschlossenen Familien rubriziert werden.

Es erhebt sich nun die Frage, wann man Familien als abgeschlossen betrachten kann. Da etwa 90% aller Geburten zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr der Mutter erfolgen, kann man bei Probanden von mindestens 20 Jahren damit rechnen, daß sie zum größten Teil aus abgeschlossenen Familien stammen. Noch sicherer wird diese Annahme, wenn die Probanden alle mindestens 25 Jahre alt sind. Es ist jedoch nicht gerechtfertigt, bei Untersuchungen über den Einfluß des mütterlichen Alters oder der Parität nur die Familien heranzuziehen, in denen die Mutter sicher jenseits der Fortpflanzungsperiode steht. Man würde damit zwar sicher abgeschlossene Familien erhalten, aber Familien, die auf höheres Alter der Mutter und damit auf späte Geburtennummer der Probanden ausgelesen sind.

d) Scheinbare Bevorzugung der Erstgeborenen durch unkorrigierten Vergleich mit den Geschwistern.

An dem von Navratil und Mitarbeitern angewandten statistischen Verfahren wurde ausgesetzt, daß es zwei Kollektive von verschiedenem Grad der Abgeschlossenheit der Familien miteinander verglich. Der Vergleich von Probanden und Geschwistern kann aber auch bei sicher abgeschlossenen Geschwisterschaften irreführend sein. Um die Jahrhundertwende glaubten einige bekannte Autoren nachgewiesen zu haben, daß Tuberkulose, Geisteskrankheiten (*Pearson; Hansen*) und Kriminalität (*Goring*) bevorzugt bei Erstgeborenen auftreten. Dieses Ergebnis erhielten sie, indem sie den Prozentsatz der Erst-, Zweit-, Drittgeborenen usw. bei den Probanden mit den entsprechenden Prozentsätzen bei den Geschwisterschaften verglichen,

denen die Probanden angehörten. Regelmäßig zeigte sich dabei unter den Probanden ein höherer Prozentsatz von Erstgeborenen. Der Fehler, der diesem Verfahren zugrundeliegt, ist nicht auf den ersten Blick ersichtlich. Er hat seine Ursache darin, daß die Wahrscheinlichkeit der Erfassung einer Geschwisterschaft proportional der Geschwisterzahl ist. Am besten läßt sich dies durch ein einfaches Schema deutlich machen. Eine gedachte Bevölkerung soll eine gleich große Zahl von Ein-, Zwei-, Drei- und Vierkind-Familien enthalten. In den Familien mit verschiedener Kinderzahl soll ein Merkmal mit gleicher Häufigkeit und unabhängig von der Geburtennummer vorkommen. In dem folgenden Modell sind je 10 Ein-, Zwei-, Drei- und Vierkind-Familien dargestellt. Zehn Prozent aller Individuen sind Merkmalsträger. Die Tatsache, daß ein Individuum Merkmalsträger ist, ist unabhängig von seiner Geburtennummer und von der Kinderzahl der Familie, der es angehört.

Familien mit:	1 Kind	2 Kindern	3 Kindern	4 Kindern
	●	●○	●○○	●○○○
	○	○●	○●○	○●○○
	○	○○	○○●	○○●○
	○	○○	○○○	○○○●
	○	○○	○○○	○○○○
	○	○○	○○○	○○○○
	○	○○	○○○	○○○○
	○	○○	○○○	○○○○
	○	○○	○○○	○○○○
	○	○○	○○○	○○○○

○ = merkmalsfreie Geschwister

● = Merkmalsträger

Die Merkmalsträger sind in 40% erste Kinder, in 30% zweite Kinder, in 20% dritte Kinder und in 10% vierte Kinder, entsprechend der Häufigkeit der ersten, zweiten, dritten und vierten Kinder in der Bevölkerung. Dieses Verhältnis verändert sich sofort, wenn wir nur die Geschwisterschaften, in denen mindestens ein Merkmalsträger vorkommt, auszählen, und zwar in der folgenden Weise:

Tabelle 24

Geburtennummer	Merkmalsträger	Bevölkerung	Geschwisterschaften mit Merkmalsträgern
1	4 = 40%	40 = 40%	10 = 33,3%
2	3 = 30%	30 = 30%	9 = 30,0%
3	2 = 20%	20 = 20%	7 = 23,3%
4	1 = 10%	10 = 10%	4 = 13,3%

Wenn wir die Verteilung der Geburtennummern bei den Merkmalsträgern mit der bei den Merkmalsträgern + ihren gesunden Geschwistern vergleichen, so erhalten wir eine scheinbare Bevorzugung der Erstgeborenen, selbst wenn das Merkmal unabhängig von der Geburtennummer ist. Gewöhnlich kennt man bei statistischen Untersuchungen wohl die Merkmalsträger und ihre Geschwister, nicht aber die Gesamtbevölkerung, zu der sie gehören. Nun läßt sich aber nach einem von *Greenwood und Yule* angegebenen Verfahren aus der Kenntnis der Geschwisterschaften mit den Merkmalsträgern die Verteilung der Geburtennummern in der Gesamtbevölkerung rekonstruieren. Dazu muß man nur berücksichtigen, daß die Wahrscheinlichkeit, mit der eine Geschwisterschaft in das Material eingeht, der Zahl ihrer Mitglieder proportional ist. In dem schematischen Beispiel sind 4 Geschwisterschaften mit 4 Kindern, 3 Geschwisterschaften mit 3 Kindern, 2 Geschwisterschaften mit 2 Kindern und nur eine Einkind-Geschwisterschaft über die Probanden erfaßt worden, obwohl in der gedachten Gesamtbevölkerung gleich viele Ein-, Zwei-, Drei- und Vierkind-Familien vorkamen. In dem obigen Schema muß also die Zahl der Individuen aus einer Geschwisterschaft mit n Mitgliedern durch n geteilt werden. Die 16 Kinder aus den 4 erfaßten Vierkind-Familien würden also auf 4 reduziert werden usw., entsprechend der folgenden detailliert dargestellten Zählung:

Tabelle 25

Aus Familien mit	Geburtennummer			
	1	2	3	4
1 Kind	1×1			
2 Kindern	$2 \times \frac{1}{2}$	$2 \times \frac{1}{2}$		
3 Kindern	$3 \times \frac{1}{3}$	$3 \times \frac{1}{3}$	$3 \times \frac{1}{3}$	
4 Kindern	$4 \times \frac{1}{4}$	$4 \times \frac{1}{4}$	$4 \times \frac{1}{4}$	$4 \times \frac{1}{4}$
Zusammen	4	3	2	1

Nach dieser Reduktion stimmt auch die Gruppe der Geschwisterschaften mit Merkmalsträgern in ihrer prozentualen Verteilung auf die einzelnen Geburtennummern mit der Gesamtbevölkerung und mit den Merkmalsträgern überein. Für den Fall, daß in einer Familie zwei Merkmalsträger vorkommen, muß, entsprechend der Erfassung der Familien von den Merkmalsträgern aus, die Familie doppelt gezählt werden, Familien mit 3 Merkmalsträgern müssen dreimal gezählt werden. Die Methode ist nur bei sicher abgeschlossenen Geschwisterschaften anwendbar.

An einem praktischen Beispiel soll noch gezeigt werden, von welchem Ausmaß der Fehler ist, der sich durch Nichtberücksichtigung der *Greenwood-Yuleschen* Korrektur ergibt, und wie es noch nachträglich möglich ist, ein fehlerhaft bearbeitetes Material richtig zu beurteilen, selbst wenn detaillierte Angaben über Familiengröße und Geburtsnummern der Probanden-Geschwisterschaften fehlen. *Tiedemann* hat in einer Arbeit über «Erstgeburt, mütterliches Alter und sonstige Umwelteinflüsse bei der Entstehung der erblichen Lippen-Kiefer-Gaumenspalte» bei 676 Probanden die folgende Verteilung der Geburtsnummern gefunden:

Tabelle 26. Geburtsnummern bei Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und ihren Geschwistern

Geburtsnummer	Probanden ‰	Geschwisterschaften der Probanden (Probanden mitgezählt) ‰	Zu erwarten bei dem angewandten fehlerhaften Verfahren ‰
1	41,0	30,8	26,3
2	21,7	22,1	21,2
3	17,2	16,7	18,8
4	8,1	11,0	11,7
5	4,7	7,1	8,1
6 und weitere	7,2	12,3	14,2

Danach nehmen die Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalte scheinbar bevorzugt die erste Stellung in der Geschwisterreihe ein. Wir wollen nun die Hypothese prüfen, daß der beobachtete Unterschied allein daher rührt, daß die Geschwisterschaften mit einer der Kinderzahl proportionalen Wahrscheinlichkeit erfaßt wurden. Wenn wir annehmen, daß die Probanden bezüglich der Geburtsnummern repräsentativ für die Bevölkerung sind, aus der sie stammen, so läßt sich aus der Verteilung der Geburtsnummern nach dem oben angegebenen Verfahren die Verteilung der endgültig zu erwartenden Kinderzahlen pro Geschwisterschaft berechnen. Aus dieser Verteilung läßt sich dann diejenige Verteilung der Geburtsnummern berechnen, die sich ergibt, wenn man die Geschwisterschaften so oft zählt, wie sie Mitglieder enthalten. Man würde also das unbeabsichtigt deformierende Verfahren, das *Tiedemann* bei der Gewinnung seiner Zahlen für die Probanden + Geschwister angewandt hat, allein von den Probanden ausgehend kopieren können. Wenn tatsächlich die Geburtsnummer ohne Einfluß auf die Lippen-Kiefer-Gaumenspalten wäre, dann müßte die künstlich deformierte Serie, die von den Probanden ausgeht, mit der unbeabsichtigt deformierten übereinstimmen.

Das Ergebnis dieser Berechnung haben wir in der dritten Spalte der Tabelle 26 wiedergegeben. Es zeigt, daß die Abweichung der Geburtennummer-Verteilung der gesamten Geschwisterschaften von der der Probanden, wie *Tiedemann* sie feststellte, in der Größenordnung dem Effekt entspricht, der durch die nicht berücksichtigten Auslesemomente zustandekommt. Das *Tiedemannsche* Material spricht also tatsächlich dafür, daß zwischen Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und ihren gesunden Geschwistern kein Unterschied in der Geburtennummer besteht. Eher scheinen sogar die Patienten etwas seltener Erstgeborene zu sein, also der gegenteilige Befund, wie *Tiedemann* ihn annahm. Doch dürfte dies darauf beruhen, daß die Geschwisterschaften nicht sicher abgeschlossen waren. Die Probanden stammen meist aus Hilfs- und Sonderschulen.

Wir fanden unter 100 805 Geburten 110 Fälle von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (isolierte Gaumenspalten, die ätiologisch mit den Lippen-Kiefer-Gaumenspalten nichts zu tun haben, wurden nicht mitgezählt). In diesem Material ließ sich kein Unterschied in der Verteilung auf die einzelnen Geburtennummern erkennen:

Tabelle 27. Prozentuale Verteilung auf die Geburtennummern bei 100 805 Geburten und bei 110 Lippen-Kiefer-Gaumenspalten

Geburtennummer	Gesamtmaterial*	Lippen-Kiefer-Gaumenspalten
1	44,7	44,5 ± 4,7
2	29,4	26,4 ± 4,2
3	15,2	19,1 ± 3,8
4	6,0	4,5 ± 2,0
5	2,4	2,7 ± 1,5
6 und weitere	2,4	2,7 ± 1,5

* Die Berechnung erfolgte an einer Stichprobe, die 10 % der Geburten jedes einzelnen Monats umfasste.

In dem gleichen Material fanden sich 37 isolierte Gaumenspalten, davon 10 — 27,0 ± 7,3% bei Erstgeborenen. Auch hier kann also von einer Bevorzugung der Erstgeborenen keine Rede sein. Eher scheinen die Erstgeburten seltener betroffen zu sein.

Stein hat bei 935 Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, die in der Nordwestdeutschen Kieferklinik zwischen 1945 und 1957 behandelt wurden, in 51,1% Erstgeborene gefunden. Zum Vergleich gibt er den Prozentsatz der Erstgeburten an der Universitäts-Frauenklinik Hamburg Eppendorf in den Jahren 1956 und 1957, nämlich 46,8%. Die Übereinstimmung wird noch besser, wenn man den Prozentsatz der Erstgeburten

unter allen 1945 bis 1955 in Hamburg ehelich geborenen Kindern, der 51,2% beträgt, zum Vergleich heranzieht.

Wenn weder berücksichtigt wird, daß die Familien unabgeschlossen sind, noch daß sie proportional zu ihrer Kinderzahl erfaßt werden, so können die beiden Schein-Effekte teilweise einander ausgleichen oder zu eigenartigen kombinierten Verzerrungen führen (*Baumann; Takala*).

Zusammenfassung

Die Ätiologie der Mehrzahl der menschlichen Mißbildungen ist ungeklärt. Jeder einzelne mögliche ätiologische Faktor muß daher systematisch geprüft werden. Der Einfluß des Alters der Eltern und der Geburtennummer ist häufig mit unzulänglicher Methodik studiert worden. Die folgenden wichtigen Fehlerquellen werden diskutiert:

1. Totgeburten aus mütterlicher Ursache werden mit steigendem Alter der Mutter häufiger. In einem Mißbildungsmaterial, das mit Totgeburten angereichert ist, kann hierdurch ein Einfluß des mütterlichen Alters auf die Mißbildung vorgetäuscht werden, obwohl es sich nur um einen Einfluß auf die Totgeburt handelt.

2. In der Allgemeinbevölkerung zeigt die Altersverteilung der Gebärenden beträchtliche zeitliche, geographische, soziologische und rassische Unterschiede. Wenn das Vergleichsmaterial nicht sorgfältig ausgewählt oder standardisiert ist, können hierdurch deutliche Scheineffekte eines mütterlichen Alterseinflusses entstehen. Selbst wenn Mißbildungsmaterial und Normalmaterial aus derselben Klinik und aus demselben Zeitraum stammen, kann eine scheinbare Abhängigkeit der Mißbildungen vom mütterlichen Alter dann vorgetäuscht werden, wenn sich in dem erfaßten Zeitraum sowohl das Alter der Gebärenden als auch die Mißbildungshäufigkeit verändert haben.

3. Wenn Probanden aus unabgeschlossenen Geschwisterschaften bezüglich der Geburtennummer mit ihren normalen Geschwistern verglichen werden, so entsteht ein systematischer Fehler dadurch, daß die vor den Probanden geborenen Geschwister vollständig, die nach ihnen geborenen nur unvollständig erfaßt werden.

4. Wenn Probanden aus abgeschlossenen Geschwisterschaften bezüglich der Geburtennummer mit ihren Geschwistern verglichen werden, so muß berücksichtigt werden, daß die Erfassungswahrscheinlichkeit für eine Geschwisterschaft proportional der Zahl ihrer Mitglieder ist.

Summary

The causes of most human malformations are not sufficiently known. Each factor of possible etiological significance should be studied systematically. Some studies of parental age and birth rank as factors in congenital malformations are methodologically inadequate. The following sources of misleading statements are discussed:

1. Stillbirths due to maternal causes increase with maternal age. Any material in which stillbirths are overrepresented may produce the impression of an apparent influence of maternal age on the rate of malformations which is actually due to the correlation between maternal age and stillbirth.

2. There are important secular, geographical, social, and racial differences in maternal age distribution in the general population. If the control population is not carefully matched or standardized, such differences may lead to important pseudo-effects of maternal age or may mask real effects. Even if malformations and normal births come from the same hospitals and from the same period a false correlation between maternal age and malformation rate may arise if during the period under consideration maternal age as well as malformation rate have not been constant.

3. Comparison of the birth rank of *propositi* with their normal siblings from incomplete sibships produces a systematic error due to complete ascertainment of sibs born before the *propositi* and incomplete ascertainment of those born after the *propositi*.

4. When *propositi* from complete sibships are compared with their siblings it has to be taken into account that the probability of ascertainment of a sibship is proportional to the number of its members.

Résumé

L'étiologie de la plupart des malformations chez l'homme est encore inconnue. Par conséquent, chaque facteur étiologique probable doit être examiné systématiquement. L'influence de l'âge des parents et le numéro chronologique dans la fratrie ont souvent été étudiés par des méthodes insuffisantes. L'auteur discute les sources d'erreurs les plus importantes:

- 1° Les morts-nés dus à l'état de la mère augmentent avec l'âge maternel. Ainsi, l'influence de l'âge de la mère sur la fréquence des morts-nés peut faire croire à une influence de l'âge maternel sur la fréquence des malformations.

2° Dans une population, la distribution des parturientes montre de grandes différences au point de vue du temps, de la distribution géographique, sociologique et raciale. Si le matériel de comparaison n'est pas choisi avec circonspection ou standardisé, peuvent apparaître des pseudo-effets en rapport avec l'âge maternel. Même si les malformations et les normaux proviennent de la même clinique et sont de la même époque, une relation entre les malformations et l'âge maternel peut être simulée par le fait que pendant la période en question l'âge des parturientes et la fréquence des malformations ont changé.

3° Si les probands proviennent de fratries susceptibles d'augmenter encore, leur comparaison avec les frères et sœurs normaux concernant l'ordre chronologique des naissances subit une erreur systématique puisque les frères et sœurs nés avant sont pris en considération en totalité, tandis que ceux venant à la suite du proband ne le sont que partiellement.

4° Si les probands proviennent de fratries complètes, il faut se rappeler que la probabilité de constatation dans une fratrie augmente avec le nombre de ses membres.

LITERATUR

- Baird, D., Walker, J. und Thomson, A.M.: The causes and prevention of stillbirths and first week deaths. Part III: A classification of deaths by clinical cause: the effect of age, parity and length of gestation on death rates by cause. *J. Obstet. Brit. Emp.* 61: 433-448 (1954).
- Baumann, Th.: Die Mucoviscidosis als rezessives und irregulär dominantes Erbleiden. Eine klinische und genetische Studie. *Helvet. Paed. Acta* 13, Suppl. 8: 1-102 (1958).
- Büchi, E.C.: Über die Abhängigkeit der Mißbildungen vom Gebäralter. *Arch. Julius Klaus-Stiftg. Vererb.-Forsch.* 25: 61-65 (1950).
- Büchi, E.C.: Die Parität als ein Faktor in der Genese kongenitaler Mißbildungen. *Arch. Julius Klaus-Stiftg. Vererb.-Forsch.* 25: 557-562 (1950).
- Büchner, F.: Von den Ursachen der Mißbildungen und Mißbildungskrankheiten. *Münch. med. Wschr.* 97: 1673-1677 (1955).
- Buurman, G., Langendörfer, G., Noack, J. und Witt, H.J.: Vorkommen und Verteilung von Mißbildungen in den letzten fünfundzwanzig Jahren. *Zbl. Gynäk.* 80: 1432-1442 (1958).
- Carter, C.O.: Maternal states in relation to congenital malformations. *J. Obstet. Brit. Emp.* 57: 897-911 (1950).
- Demographic yearbook 1954. United Nations. New York.
- Ehrat, R.: Die Mißbildungen der Neugeborenen an der Universitätsfrauenklinik Zürich. *Med. Diss. Zürich* 1948.
- Eichmann, E. und Gesenius, H.: Die Mißgeburtenzunahme in Berlin und Umgebung in den Nachkriegsjahren. *Arch. Gynäkol.* 181: 168-184 (1952).
- Goring, Ch.: The English convict. (Wyman & Sons. London, 1913).

- Greenwood, M. and Yule, G. U.*: On the determination of size of family and of the distribution of characters in order of birth from samples taken through members of the sibships. *J. statist. Soc.* 77: 179–199 (1914).
- Hansen, S.*: The inferior quality of the firstborn children. *Eugen. Rev.* p. 252, 1913.
- Hegnauer, H.*: Mißbildungshäufigkeit und Gebäralter. *Geburtsh. Frauenheilk.* 11: 777–792 (1951).
- Hoogendorn, D.*: De kans of doodgeboorte voor kinderen met een hoog geboortenummer, respectievelijke kinderen van oudere moeders. *Ned. T. Geneesk.* 97: 2130–2138 (1953).
- Huet, G. J., Zaat, C. A. and Drion, E. F.*: Asthma en geboortenummer. *Maandschr. Kinder-geneesk.* 25: 265–271, 308–313 (1957).
- Ingalls, Th. H. und Prindle, R. A.*: Esophageal atresia with tracheoesophageal fistula. *New Engl. J. Med.* 240: 987–995 (1949).
- Ingalls, Th. H., Pugh, Th. F. and MacMahon, B.*: Incidence of anencephalus, spina bifida, and hydrocephalus related to birth rank and maternal age. *Brit. J. prev. soc. Med.* 8: 17–23 (1954).
- Klebanow, D. und Hegnauer, H.*: Zur Frage der sekundären germinativen Ovarialinsuffizienz. *Zbl. Gynäk.* 73: 50–63 (1951).
- Kühnelt, H.-J. und Rotter-Pool, P.*: Die Mißbildungen an der Universitäts-Frauenklinik Berlin im Spiegel der Embryopathologie. *Zbl. Gynäk.* 77: 893–900 (1955).
- Lamy, M., de Grouchy, J. and Schweisguth, O.*: Genetic and non-genetic factors in the etiology of congenital heart disease: a study of 1188 cases. *Amer. J. hum. Genet.* 9: 17–41 (1957).
- MacMahon, B., Pugh, F. T. and Ingalls, H.*: Anencephaly, spina bifida and hydrocephalus: incidence related to sex, race and season of birth and incidence in siblings. *Brit. J. prev. soc. Med.* 7: 211–219 (1953).
- McIntosh, R., Merriut, K. K., Richards, M. R., Samuels, M. H. and Bellows, M. T.*: The incidence of congenital malformations: a study of 5.946 pregnancies. *Pediatrics* 14: 505–522 (1954).
- Murphy, D. P.*: Maternal age at the conception of the congenitally malformed child. *Amer. J. Dis. Childr.* 51: 1007–1013 (1936).
- Murphy, D. P.*: Congenital malformations. A study of parental characteristics with special reference to the reproductive process. (2nd Ed. Lippincott, Philadelphia, Pa. 1947.)
- Murphy, D. P.*: Congenital malformations. *Surg. Clin. North Amer.* 33: 1623–1631 (1953).
- Murphy, D. P.*: The birth of congenitally malformed children in relation to maternal age. *Ann. New York Acad. Sci.* 57: 503–506 (1954).
- Navratil, L., Wenger, R. und Kaendl, Th.*: Zur Ätiologie der angeborenen Herzfehler. *Arch. Kreisl.Forsch.* 22: 225–246 (1955).
- Neel, J. V.*: A study of major congenital defects in Japanese infants. *Amer. J. hum. Genet.* 10: 398–445 (1958).
- Nowak, J.*: Häufigkeit der Mißgeburten in den Nachkriegsjahren. 1945–1949. *Zbl. Gynäk.* 72: 1313–1328 (1950).
- Pearson, K.*: First study of the statistics of pulmonary tuberculosis. (Dulan & Co. 1907.)
- Pearson, K.*: The handicapping of the firstborn. (Eugenical Laboratory Publications. Lecture Series. Cambridge 1914.)
- Penrose, L. S.*: Genetics of anencephaly. *J. Mental Defic. Res.* 1: 4–15 (1957).
- Pratt, R. T. C.*: The familial occurrence of disseminated sclerosis. *Ann. Eugen.* 16: 45–59 (1951).

- Rübsaamen, H. und Leder, O.*: Zu den Ursachen der Mißbildungen. Zugleich ein Überblick über die am Pathologischen Institut Freiburg i.Br. in den Jahren 1945–1954 beobachteten Mißbildungen. *Beitr. path. anat. allg. Path.* 115: 348–372 (1955).
- Solth, K.*: Die Veränderungen des Geburtsgewichtes im Laufe der letzten Jahrzehnte. *Arch. Gynäk.* 117: 678–692 (1950).
- Takala, M.E.*: Paternal and maternal factors in the etiology of congenital malformations. A study of 214 defect-bearing families. *Ann. Chir. Gynaec. Fenn.*, 47, Suppl. 77: 1–168 (1958).
- Thomson, G.*(Ed.): The trend of Scottish intelligence. A comparison of the 1947 and 1932 surveys of the intelligence of eleven-year-old pupils. (Univ. of London Press, Ltd. 1947).
- Thomson, G.*(Ed.): Social implications of the 1947 Scottish Mental Survey. (Publ. Scottish Council Res. Educ. Univ. of London Press, Ltd. 1953.)
- Thompson, M.W.*: Heredity, maternal age, and birth order in the etiology of celiac disease. *Amer. J. hum. Genet.* 3: 159–166 (1951).
- Tiedemann, G.*: Erstgeburt, mütterliches Alter und sonstige Umwelteinflüsse bei der Entstehung der erblichen Lippen-Kiefer-Gaumenspalte. *Z. menschl. Vererb. Konstit.-Lehre* 29: 231–242 (1949).
- Walker, J.*: Obstetrical complications, congenital malformations, and social strata. In: Mechanisms of congenital malformations. *Proc. 2nd Scientif. Confer. Assoc. for the Aid of Crippled Children.* New York 1954, pp. 20–44.
- Winter, G.F. und Pätz, A.*: Die Mißbildungshäufigkeit in Berlin und Umgebung in den Jahren 1950–1956. *Arch. Gynäkol.* 190: 404–418 (1958).
- Worcester, J., Stevenson, St.Sh. and Rice, R.G.*: 677 congenitally malformed infants and associated gestational characteristics. II. Parental factors. *Pediatrics* 6: 208–222 (1950).

Adresse des Autors: Dr. W. Lenz, Universitätskrankenhaus Eppendorf, *Hamburg 20*, Martinistr. 52 (Deutschland)

From Human Variation Unit, Indian Cancer Research Center, Bombay;
St. Thomas's Hospital and St. Bartholomew's Hospital, London

HAEMOGLOBIN L IN BOMBAY: FINDINGS IN THREE GUJARATI SPEAKING LOHANA FAMILIES

By P. K. SUKUMARAN, L. D. SANGHVI, J. A. M. AGER
and H. LEHMANN

In 1957 *Ager and Lehmann* described a variant of normal adult haemoglobin (A), which they named haemoglobin L, in a Punjabi Hindu. This haemoglobin migrates on alkaline paper electrophoresis between haemoglobins A and S, slightly more slowly than haemoglobin G. In this respect it resembles haemoglobin P, which was later described by *Schneider and Haggard* (1958). It can easily be differentiated from both haemoglobins G and P by chromatography as was first shown by *Huisman and Prins* (1957). On chromatography on Amberlite resin at pH 6, haemoglobin L moves much more slowly than haemoglobin S, whereas both haemoglobins G and P move faster than haemoglobin S. When the *propositus*' parents and two of his siblings were examined, the mother was found to possess an abnormal variant similar to that of her son. The family then examined was of the Hindu caste of Kshatri. Though now in India, their original home was in the Mianwali district of Pakistan.

The present communication reports the finding of haemoglobin L amongst Gujarati speaking Lohanas of Bombay. The methods used for the examination of the haemoglobin and to obtain results recorded in the table were the same as those for techniques used in preparing and examining haemoglobin solutions and for haematological investigations by *Sanghvi, Sukumaran and Lehmann* (1958). In a survey of abnormal haemo-

globins and thalassaemia trait in this population, three individuals were found whose haemoglobin, when examined by paper electrophoresis at pH 8.6, separated into two fractions: one haemoglobin A, and one other moving more slowly than haemoglobin A but faster than haemoglobins S or D. On chromatography at pH 6 the mobility was that of haemoglobin L.

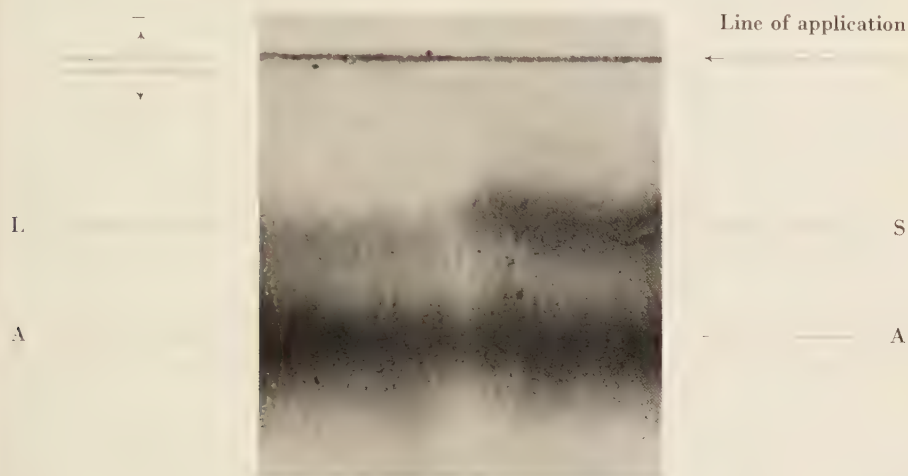


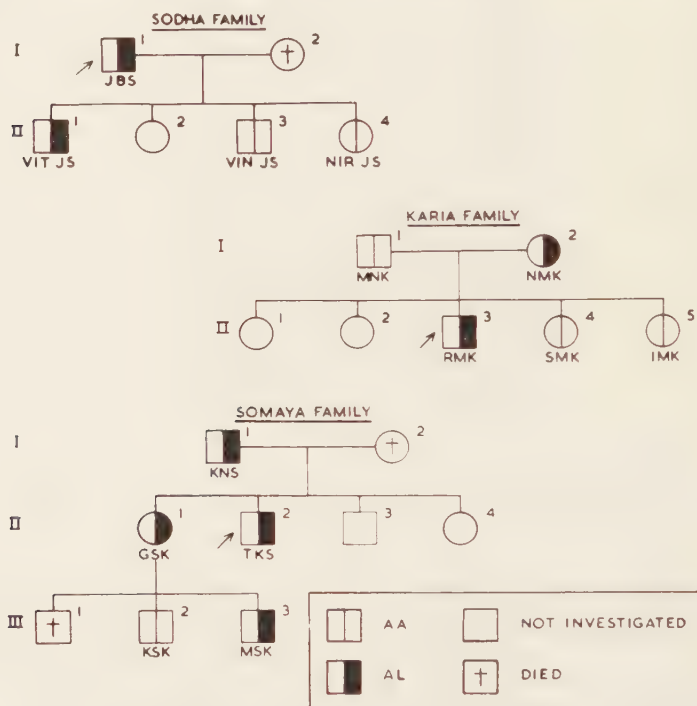
Fig. 1. Comparison between haemoglobins A plus L (left) and a haemoglobin A plus S control by paper electrophoresis at alkaline pH. L moves slightly faster than S.



Fig. 2. Comparison between the haemoglobin of the father of the Sodha family (J.B.S.) which contains A and L, and a haemoglobin A+S control. The technique used is the ion-exchange chromatography after Huisman and Prins (1957), pH 6. Haemoglobin L which on electrophoresis at alkaline pH moves slightly faster than haemoglobin S differs greatly from S in its chromatographic properties. It separates widely from A and moves much more slowly than S.

Mixtures of these haemoglobin samples with the original specimen containing haemoglobins A and L showed that the slow-moving component was identical with that of haemoglobin L on paper electrophoresis at acid and alkaline pH and on chromatography.

When the families of these three people were investigated, five further instances of haemoglobin L trait were discovered. These were in the first



case one offspring, in the second one parent, and in the third, one parent, one sibling and one of the sibling's offspring. Clinically, there was nothing abnormal noticed in the carriers of the haemoglobin L trait which could be attributed to the haemoglobin variant. In the Sodha family II-1 (Vit JS) – a carrier of the haemoglobin L trait – is reported as having frequent attacks of epileptic fits. In the Karia family, the mother of the propositus, I-2 (MNK) – another carrier of the haemoglobin L trait – showed a hypochromic microcytic blood picture with a slight decrease in osmotic fragility. However, in the same family, the daughter, II-5 (IMK), whose haemoglobin pattern was normal, showed the same microcytic blood picture. Unfortunately, it was not possible to pursue the investigation of these two women further, and to rule out or establish a diagnosis of

	Sex	Age	RBC in Mill.	Hb gm%	PCV	MCV	MCHC	Reti- culo- cytes %	Target Cells	Osmotic fragility %	Sick- ling	Foetal Hb. %	Electro- phore- sis
Sodha family													
JBS	M	48	4.96	15	44	93	32	0.6	Nil	90	Neg.	—	AL
Vit JS	M	20	4.83	14	42	86	33	0.4	Nil	90	Neg.	1.3	AL
Vin JS	M	9	4.49	12.5	38	85	33	0.8	Nil	91	Neg.	1.6	AA
Nir JS	F	3	4.7	12.0	36	77	33	1.1	Occas- ional.	80	Neg.	2.2	AA
Karia family													
MNK	M	58	4.3	11.6	40	92	29	0.2	Nil	89	Neg.	1.5	AA
NMK	F	40	3.92	6.25	25	64	25	1.2	A few	73	Neg.	1.6	AL
RMK	M	14	4.35	13.0	38	87	33	1.3	Nil	93	Neg.	1.8	AL
SMK	F	9	4.19	12.2	38	90	32	0.7	Nil	97	Neg.	0.8	AA
IMK	F	6	4.46	7.0	29	65	24	1.8	A few	80	Neg.	—	AA
Somaya family													
KNS	M	50	4.8	15	43	90	33	0.3	Nil	92	Neg.	0.8	AL
TKS	M	20	4.74	15	45	95	33	0.6	Nil	93	Neg.	1.1	AL
GSK	F	23	4.11	13.5	39	97	34	1.1	Nil	88	Neg.	1.8	AL
KSK	M	3	—	—	—	—	—	—	Nil	—	Neg.	—	AA
MSK	M	1¼	—	—	—	—	—	—	Nil	—	Neg.	—	AL

nutritional or secondary haemorrhagic iron deficiency anaemia. Other members in the three families appeared to be healthy. If anything, the haematological findings in the haemoglobin L trait carriers compared favourably with those obtained in their relatives with normal adult haemoglobin alone.

So far haemoglobin L has only been seen in Indians. In addition to the published case mentioned above, there have been a number of observations made by Dr. *F. Vella* in Singapore. In each case the finding was made in an Indian. We should like to thank Dr. *Vella* for his permission to quote this observation. The observation of haemoglobin L in Indians only, first in a Punjabi Hindu family, and now in three Gujarati speaking Lohana families, but so far never in the haemoglobin of many thousands of non-Indians, might suggest an anthropological connection between Punjabis and Gujaratis. However, such a conclusion should not be made without reservation. Electrophoretic and chromatographic mobility is an expression of the sum-charge of a molecule, and it is possible that the same overall charge can be brought about by different structural changes in the haemoglobin molecule.

Thus, *Benzer, Ingram and Lehmann* (1958) showed that two samples of haemoglobin D found, respectively, in a Punjabi and in a Gujarati differed in their amino-acid sequence.

We are grateful to Dr. *V.R.Khanolkar*, Director, Indian Cancer Research Center, for the interest he has shown in this investigation and for his encouragement. We are also thankful to Dr. *K.K.Popat* for his help in procuring the members of the Sodha family.

Summary

In a survey of abnormal haemoglobins and thalassaemia trait in the Gujarati speaking Lohanas of Bombay, three individuals with haemoglobin L were found. The investigation of their families is reported.

Résumé

Lors d'un examen systématique des Lohanas de Bombay, parlant Gujarati, au sujet de l'hémoglobine anormale et de la thalassémie, trois individus avec hémoglobine L ont été trouvés. Les recherches concernant leurs familles sont rapportées.

Zusammenfassung

Bei einer orientierenden Untersuchung auf abnorme Hämoglobine und das Thalassämiemerkmale bei den Gujarati sprechenden Lohanas in Bombay fanden sich drei Personen mit Hämoglobin L. Es wird über die Untersuchung ihrer Familien berichtet.

REFERENCES

- Ager, J. A. M. and Lehmann, H.*: Haemoglobin L: A new haemoglobin found in a Punjabi Hindu. *Brit. med. J.* 2: 142-143 (1957).
Benzer, S.; Ingram, V. M. and Lehmann, H.: Three varieties of human haemoglobin D. *Nature* 182: 852-853 (1958).
Huisman, T. H. J. and Prins, H. K.: The chromatographic behaviour of different human haemoglobins on the cation exchange resin amberlite IRC-50. *Clin. chim. Acta* 2: 307-311 (1957).
Sanghvi, L. D.; Sukumaran, P. K. and Lehmann, H.: Haemoglobin J trait in two Indian women - associated with thalassaemia in one. *Brit. med. J.* 2: 828-830 (1958).
Schneider, R. S. and Haggard, M. E.: Haemoglobin P (the 'Galveston' type). *Nature* 182: 322-323 (1958).

Authors' addresses:

P. K. Sukumaran, Senior Research Assistant, L. D. Sanghvi, Chief,

Human Variation Unit, Indian Cancer Research Center, Bombay (India);

J. A. M. Ager, Lecturer in Pathology, St. Thomas's Hospital, London; and

H. Lehmann, Senior Lecturer in Chemical Pathology, St. Bartholomew's Hospital, London (England).

From the University of Chile School of Medicine, Santiago, Chile

THE HEREDITARY FACTOR IN HYPERTENSION

By RICARDO CRUZ-COKE

In 1955 *Pickering* was able to demonstrate the existence of a genetic component in the etiology of hypertension by studying the regression of arterial blood pressure on age in a population sample, in relatives of hypertensives and in relatives of normotensives. This genetic factor was responsible for the significant increase in the levels of the arterial pressure of the relatives of the hypertensives beyond the level in the population sample and in the relatives of normotensives. This applied to all age groups. Similar studies by *Miall and Oldham* (1955, 1957) had shown that the pattern of inheritance of blood pressure is similar at all ranges of pressure. According to these studies it has been established that there is strong evidence in favour of the hypothesis that arterial blood pressure is a graded character, inherited multifactorially in much the same manner as height or somatotype. The existence of polygenic hereditary factors as components in the etiology of hypertension has been accepted by *Bauer* (1957) and *Neel* (1958).

We have repeated the investigation of *Pickering* in three similar groups of individuals, but we have added a fourth group of hypertensives, who have been observed during 10–20 years, and who at the beginning of this period were normotensives. We were interested in disclosing, if possible, the existence of genetic factors, determining higher levels of blood pressure in these patients, when they were diagnosed as normotensives 10 to 20 years ago.

Material and Methods

We have studied the diastolic blood pressure levels of four groups of individuals: a) 119 first degree relatives of 35 hypertensive patients, b) 59 first degree relatives of 18 normotensive patients, c) 104 males who at present are hypertensives but had a normal blood pressure 12 years ago, and d) 170 male normotensive subjects who have constantly shown normal blood pressure levels during a follow-up period of 12 years.

The groups a and b were relatives of both sexes of patients in the Aguirre Hospital. They were selected by chance among the relatives who came to visit the patients in the hospital. A single reading of casual blood pressure was made in the relatives. We have observed two thirds of the living relatives of the patients.

The hypertensive patients, whose relatives were observed, had a mean diastolic "age adjusted score" (*Pickering*, 1955) of -53.1 mm Hg. ranging from $+20$ to $+100$ mm Hg. The relatives of hypertensives had a mean score of $+10.0$ mm Hg. (the relatives of primary and secondary hypertensive patients had identical scores). The mean score of the normotensive patients was -15.3 mm Hg. and that of their relatives was -4.0 mm Hg.

The groups c and d were apparently healthy males investigated at their first examination in the National Health Service of Employees of Santiago, Chile. This Service, according to the Law of Preventive Medicine (*Cruz-Coke*, 1938), examines all apparently healthy employees in order to make a preventive diagnosis of cardiovascular diseases. The casual blood pressure readings have been taken with similar technique during 20 years. We have studied 10,000 consecutive histories (cards) and from the first 2,500 cards reviewed we have obtained the 170 subjects of group d. From the total of 10,000 cards we have selected the 104 males of group c, who are at present hypertensives. All the individuals of group c had, at their first examination 10 to 20 years ago, a diastolic blood pressure below 105 mm Hg. The mean "age adjusted score" of these hypertensive patients (diastolic pressure now over 110 mm Hg.) was $+36.0$ mm Hg. The group d was obtained among the present "normotensives" (diastolic pressure below 105 mm Hg.), who in all the successive examinations during the previous 10 to 20 years had shown normal tension. The four groups (a, b, c, d) had been followed during a mean period of 12 years.

The mean diastolic blood pressure scores of group a and b were distributed by decades, ranging from 10 to 60 years of age. The groups c and d were distributed by quinquennia because the range of their ages was only 30 to 59 years. We have excluded in these two groups the employees be-

tween 20 to 29 years of age because, with two exceptions, none of them became hypertensive according to the 10,000 cards reviewed.

Results

Table 1

Distribution of the Mean Diastolic Pressures of 119 Relatives of Hypertensives and 59 Relatives of Normotensives

Age years	Relatives of Normotensives			Relatives of Hypertensives		
	No. of cases	Diastolic mean	B. P. mm Hg. Standard error	No. of cases	Diastolic mean	B. P. mm Hg. Standard error
10-19	5	65.0	± 1.75	22	75.1	± 1.45
20-29	18	71.0	± 1.65	38	78.9	± 1.44
30-39	13	75.1	± 2.40	19	88.8	± 1.64
40-49	7	76.4	± 2.09	17	89.0	± 1.66
50-59	11	81.3	± 2.65	15	95.3	± 2.14
60-69	5	80.0	± 5.10	8	93.6	± 2.89
	59			119		

Table 1 presents the distribution of blood pressure in relation to age of the relatives of the normotensives and of the relatives of the hypertensive patients. This table shows significant differences between the two series at all ages. In figure 1 A the mean diastolic blood pressure levels of the relatives of the hypertensives (a) appear in the upper region of the "normal" zone of blood pressure (*Master, Dublin and Marks, 1950*). The diastolic levels of the relatives of the normotensives (b) appear in the lower region of this zone.

Table 2

Distribution of the Mean Diastolic Pressures of 170 Established Normotensive Subjects and 104 Normotensive (at Present Hypertensive) Subjects

Age years	Established Normotensives			Previously Normotensives (at present hypertensives)		
	No. of cases	Diastolic mean	B. P. mm Hg. Standard error	No. of cases	Diastolic mean	B. P. mm Hg. Standard error
30-34	62	72.9	± 0.95	18	84.0	± 2.93
35-39	45	75.4	± 1.25	28	87.7	± 1.68
40-44	30	77.5	± 1.62	18	88.5	± 2.65
45-49	18	76.6	± 1.61	18	90.4	± 2.62
50-54	8	84.4	± 4.23	13	95.0	± 4.05
55-59	7	85.0	± 2.30	9	95.0	± 3.05
	170			104		

Table 2 presents the distribution of blood pressures in relation to age of the two groups of employees. Significant differences appear in all age groups. In figure 1 B the mean diastolic levels of the present hypertensives (previously normotensives) fall in the upper region of the normal zone (c). The mean diastolic levels of the constantly normotensive individuals (d) appear in the lower region. The two lower groups, b and d, can be graphically superimposed and do not differ significantly in their mean diastolic levels within each age group. The same applies to the two other groups, a and c.

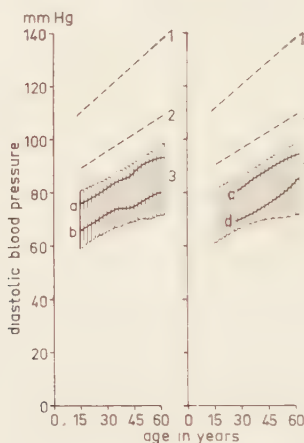


Figure 1

Regression of mean diastolic blood pressure levels on age in: A: a) a group of first degree relatives of hypertensive in-patients b) a group of first degree relatives of normotensive in-patients. B: c) mean levels observed 12 years ago in a group who afterwards became hypertensive, d) mean levels observed 12 years ago in the other group who has always been normotensive. — Line 1 shows lower limit of malignant hypertension (Cruz-Coke, 1958). Line 2 shows the lower limit of hypertension (Master, 1950). Zone 3 represents the normal range of diastolic blood pressure (Master, 1950).

Discussion

This investigation of the mean diastolic blood pressure levels shows clearly that when we select two apparently homogenous samples of individuals, the mean pressure is significantly different in the two groups in direct relationship with hereditary factors.

Figure 1 A shows that the diastolic levels of two apparently homogenous groups of relatives of patients are different and placed within the upper and lower regions of the normal zone of arterial blood pressure according to

whether they are related to a hypertensive patient or to a normotensive patient. It is obvious that this separation can only be attributed to the influence of hereditary factors.

In our investigation we were interested in seeing whether the present hypertensive individuals 12 years ago, at a time when they were "normotensives", showed a higher arterial blood pressure than those who did not develop hypertension during the following 12 years. In figure 1 B the diastolic levels of the employees who were all normotensives on their first examination 12 years ago are also shown to fall into two groups and to be placed within the upper or lower region of the normal zone according to whether they develop a hypertension during the following period or not. It is evident from table 2 that those employees who became hypertensives had a significantly higher pressure at their first examination in comparison with their companions who have had a normal blood pressure all through the period. As the diastolic pressure of the employees was measured under similar conditions of health and with the same influence of environmental factors, it is obvious that the only factor which can cause the significant increase in the pressure of the present hypertensives must be of a hereditary nature.

As is demonstrated by figure 1 some "normotensive" individuals, both in the group of relatives and of employees, have higher levels of blood pressure which means that they will sooner reach the pathological level and develop a clinical hypertension. So, these findings are in agreement with the concept that a strong genetic component exists in the etiology of hypertension over which the environmental factors come into operation with the result that the blood pressure is raised to the highest levels.

ACKNOWLEDGEMENTS

I am grateful to Dr. *M. Plaza de los Reyes* and Professor *J. Mardones R.* of the University of Chile School of Medicine for helpful advise and to Dr. *O. Sotomayor* of the National Health Service of Employees of Chile, for constant cooperation.

Summary

Two samples of individuals show a significant difference in the mean diastolic blood pressure level and are found to fall within the upper and lower regions of the "normal" zone of arterial blood pressure. This significant difference could only be attributed to the existence of hereditary factors.

Zusammenfassung

Zwei Gruppen von Personen zeigen einen signifikanten Unterschied im durchschnittlichen diastolischen Blutdruck, fallen aber beide in den Bereich des "normalen" arteriellen Blutdruckes. Dieser signifikante Unterschied kann nur auf das Vorhandensein von erblichen Unterschieden zurückgeführt werden.

Résumé

Dans deux groupes de malades, on a trouvé une différence significative de la moyenne de la tension dyastolique du sang. Les résultats tombent dans les limites supérieures et inférieures de la zone «normale» de la tension artérielle. Cette différence significative ne peut être expliquée que par l'influence de facteurs héréditaires.

REFERENCES

- Bauer, J.:* The nature of essential hypertension. *Arch. intern. Med.* 99: 47 (1957).
Cruz-Coke, E.: La ley chilena sobre la medicina preventiva y sus bases medicas, economicas y sociales. *Rev. int. Trabajo*, 18: 4 (1938).
Cruz-Coke, R.: Diastolic pressure and malignant hypertension. *Lancet* ii: 216 (1958).
Miall, W.E. and Oldham, P.D.: a) A study of arterial blood pressure and its inheritance in a sample of the general population. *Clin. Sci.* 14: 459 (1953). – b) The inheritance of arterial blood pressure. *Acta genet.* 7: 114 (1957).
Master, A.M.; Dublin, L.I. and Marks, H.H.: The normal blood pressure range and its clinical implications. *J. amer. med. Ass.* 143: 1464 (1950).
Neel, J.V.: Panel discussion on genetics and environmental factors on human hypertension. *Circulation* 17: 733 (1958).
Pickering, G.W.: High blood pressure (Churchill, London 1955).

From Surgical Department F., Bispebjerg Hospital, Copenhagen

ABO BLOOD GROUPS IN CHOLELITHIASIS

By J. E. KJOLBYE and E. LYKKEGAARD NIELSEN

In 1921 *Buchanan and Higley* reported a study of the possible relationship of the ABO blood groups to various diseases. These authors' conclusion was negative, but in retrospect they actually found the association between group O and peptic ulceration. *Ugelli* in 1936 drew the right deduction. With the materials collected by *Aird, Bentall and Roberts* (1953) and *Aird, Bentall, Mehigan and Roberts* (1954) the difficulty in obtaining the necessary large series was overcome. Their data indicate that persons with blood group O are about 39%, more likely to develop peptic ulceration than are those with the blood group A, and that persons with blood group A are about 20%, more likely to develop cancer of the stomach than are those with the blood group O. Several later reports from many parts of the world have confirmed these results establishing significant association with the following three diseases: duodenal ulcer, gastric ulcer and carcinoma of the stomach, furthermore quite strong evidence indicates an excess of group A in diabetes mellitus (*McConnell, Pyke and Roberts*, 1956) and group A in pernicious anaemia (*Bentall*, 1956/57).

These findings have given rise to the present report concerning a possible association between gallstone disease and blood group.

Material

The material comprises 1,369 consecutive patients regarded as suffering from gallstone admitted to Department F, the Copenhagen Municipal Hospital, Bispebjerg, from 1950–1957. The patients admitted here originate from the urban districts of Copenhagen.

In 1,142 cases the presence of stones was verified at operation. In further 89 cases stone was detected by X-ray, by passing of stone or in a few cases at autopsy. In the remaining 138 cases the diagnosis was established by convincing history and positive clinical evidence.

Fifty-one patients with verified history or clinical diagnosis of peptic ulceration or carcinoma of the stomach were excluded from the material.

Results

Table 1 shows the distribution of the material in respect of blood group, sex and age.

Table 1

Distribution of ABO blood groups within the different age groups in 1,369 male (M) and female (F) patients with gallstone disease

Age group	Group A		Group B		Group O		Group AB	
	M	F	M	F	M	F	M	F
-30	4	74	0	11	4	35	1	5
30-39	23	95	8	17	16	67	1	8
40-49	34	107	9	23	32	87	6	13
50-59	43	104	15	25	32	99	5	16
60-	45	114	12	22	32	107	3	15
Total	149	494	44	98	116	395	16	57
	643		142		511		73	

Table 2 shows that there is no difference in the A: O, B, AB blood group distribution as to the groups with verified and clinical diagnosis of cholelithiasis ($\chi^2 = 0.046$, df. = 1). In the following analysis the two groups will be considered together.

Table 2

ABO blood group distribution in 1,369 patients with gallstone disease according to diagnostic criteria

Gallstone disease	Group A	Group B	Group O	Group AB
Verified	577	126	459	69
Clinical diagnosis only	66	16	52	4
Total	643	142	511	73

The material includes 325 male patients (23.7%) and 1,044 female patients. The present material does not differ significantly from the sex distribution in *Thue Poulsen's* report from 1958 on patients from the suburbs of Copenhagen. Among 1,673 patients submitted to biliary surgery this author found 21.7% males ($\chi^2 = 1.7$, df. = 1).

Table 3 shows that there is no difference in the A, AB: O, B blood group distribution between male and female patients with cholelithiasis ($\chi^2 = 0.40$, df. = 1).

Table 3

Distribution of A, AB: O, B blood groups in 1,369 male and female patients with gallstone disease

Blood group	No. of males	No. of females	Total
Group A, AB	165	551	716
Group O, B	160	493	653
Total	325	1,044	1,369

Two materials (Table 4) both from Copenhagen not differing significantly in blood group distribution were used as controls. *Bryde Andersen's* report 1955 on 14,304 healthy persons was obtained from the Blood Bank of

Table 4

ABO blood group distribution in controls

Controls	Group A	Group B	Group O	Group AB
Jordal	4,151	932	4,010	445
Bryde Andersen	6,299	1,557	5,904	644
Total	10,450	2,489	9,814	1,089

Copenhagen Municipal Hospital, Bispebjerg, covering the years 1952-1955. *Jordal* (1955) reported on 9,538 blood group determinations undertaken in a two year period (1953-1955) at the Copenhagen Municipal Hospital. His material includes 6,754 patients and 2,784 donors.

In estimating the relationship between blood groups and disease, *Woolf* (1955) introduced a method giving incidence rates for the various

blood groups. Spurious heterogeneity in combining data from different ethnic groups is thus avoided. Furthermore the incidence rate gives a result in a simple form and of direct medical meaning.

In the present material the incidence rate for blood groups A, AB: O, B is 1.17 (95% fiducial limits: 1.30–1.05, $\chi^2 = 7.88$, df. = 1) and for blood group A: O 1.18 (95% fiducial limits: 1.33–1.05, $\chi^2 = 7.52$, df. = 1), which means that persons with gene A run 17% more risk of developing a gallstone disease according to the findings in the present material. The fiducial limits are only approximate as the calculation depends on large sample treatment.

As regards 1,291 patients there is information about Rh blood groups. Table 5 shows that there is no difference in the distribution compared with controls (*Bryde Andersen*) ($\chi^2 = 0.05$, df. = 1).

Table 5

Rhesus distribution in 1,291 patients with gallstone disease in relation to controls

Rhesus	Patients	Controls	Total
D+	1,080	12,001	13,081
D—	211	2,303	2,514
Total	1,291	14,304	15,595

Table 6 gives the distribution of the subgroups A_1 , A_2 in 547 patients compared with controls (*Bryde Andersen*). There is no difference between the present material and the controls ($\chi^2 = 0.12$, df. = 1).

Table 6

A_1 , A_2 blood group distribution in 547 patients with gallstone disease in relation to controls

Blood group	Patients	A_1	A_2	Controls	A_1	A_2
Group A	491	380	111	6,230	4,785	1,445
Group AB	56	41	15	634	442	192
Total	547	421	126	6,864	5,227	1,637

The material has been further divided into two age groups. The point of division has been chosen as 50 years as the physiological changes in

women have probably taken place in most cases by this age. The results of the analysis in each sex separately are shown in Table 7.

Table 7

Distribution and analysis of the material according to blood groups, age and sex

Age	Patients		Controls		Relative incidence in group A	χ^2
	Group A	Group O	Group A	Group O		
Females						
<50	276	189			1.37	10.94
>50	218	206	10,450	9,814	0.99	0.00
Total	494	395				10.94
Males						
<50	61	52			1.10	0.26
>50	88	64	10,450	9,814	1.29	2.40
Total	149	116				2.66
χ^2 analysis						
	D. F.		Females versus controls	Males versus controls	Females versus males	
Difference from unity		1	5.42	2.26	0.10	
Heterogeneity		1	5.52	0.40	2.86	

In men, no significant heterogeneity of age groups is found. The relative incidence of the disease in group A is increased but the difference from unity does not reach significance, possibly on account of the small numbers.

In women, a significant heterogeneity of age groups appears ($\chi^2 = 5.52$ for one degree of freedom). The relative incidence is only increased in women below 50 years of age, and it is obvious that the difference between the present patient material and the controls is mainly due to this group. The relative incidence here is 1.37 with the approximate 95% fiducial limits of 1.51–1.24. Whether this age difference is purely chance or real must be decided by additional studies. A more detailed subdivision of the material into five age groups shows no heterogeneity within each of the two age groups used in the calculations above. A direct comparison of the incidences in the two sexes fails to disclose any significant divergence, but this might become apparent with larger numbers.

The total control material was used undivided in comparison with both sexes and age groups because, as stated by *Fraser Roberts* (1957), numerous

investigations on age and sex distributions in normal materials have failed to reveal differences of any importance. All comparisons have also been made with the control material of *Bryde Andersen* alone, yielding identical results.

Comment

Very strong evidence of associations between blood group A and carcinoma of the stomach, pernicious anaemia and diabetes mellitus has previously been put forward. No explanation of these associations has yet been possible.

An increased frequency of gene A in patients with gallstone disease is shown in the present material. The report indicates that persons with gene A run a 17% higher risk of getting this disease, but a more detailed analysis shows that the highest relative incidence is found in women below 50 years of age. Hitherto no clear evidence of age association has appeared in any of the reports on blood groups and disease. Further analysis as to Rhesus, A₁, A₂ blood groups and sex reveals no significant difference between the present material and a control group.

It seems established that disease of the gall-bladder is more common in the diabetic than in the general population. *Joslin, Root, White and Marble* (1959) in reviewing the literature found that in about 6% of diabetic patients gall-bladder disease was recognized during life and in regard to the average age at diagnosis gall-bladder disease was showing a definite precedence. As to the other diseases with an excess of group A there seems to be no reason to suspect any correlation.

It is of interest that most of the associations hitherto discovered are concerned with diseases of the gastro-intestinal tract and the possibility of a new example of the same type is suggested by the present material.

Summary

An increased frequency of gene A has been shown in a group of 1,369 patients with gallstone disease. For further analysis the material was subdivided according to Rhesus, A₁, A₂ blood groups, sex and age. It appears that the incidence of this disease in persons of group A relative to its incidence in persons of group O is significantly higher in women below 50 years of age than in any of the other subgroups. No difference as to A₁ and A₂ or the Rh groups was shown. More figures are needed in order to decide whether the association shown is real or chance. The age and sex distribution ought to be taken into account in any new study.

Zusammenfassung

Bei einer Gruppe von 1369 Patienten mit Cholelithiasis fand man gehäuftes Auftreten der Blutgruppe A. Das Material ist außerdem mit Hinblick auf die Verteilung von Rhesustypen, A₁-, A₂-Untergruppen samt Verteilung der ABO-Gruppen innerhalb der beiden Geschlechter und innerhalb verschiedener Altersklassen analysiert worden. Die Häufigkeit der Gallensteinerkrankung war bei Individuen der Blutgruppe A signifikant höher als bei Individuen der Blutgruppe O, besonders groß war der Unterschied bei Frauen unter 50 Jahren. Man fand keine Unterschiede mit Hinblick auf die A-Untergruppen oder Rhesustypen.

Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um zu zeigen, ob der gefundene Unterschied zufällig ist. Bei späteren Studien dieser Art sollte man ebenfalls Geschlecht und Alter der Individuen berücksichtigen.

Résumé

Chez 1369 malades présentant des calculs biliaires, les auteurs ont trouvé une fréquence augmentée du groupe sanguin A. Une analyse plus détaillée concernant les sous-groupes A₁ et A₂, le type Rh, le sexe et l'âge, a montré que la fréquence augmentée du groupe A vis-à-vis du groupe O est significativement plus grande chez les femmes au-dessous de 50 ans que dans tous les autres sous-groupes. Pour les groupes A₁, A₂ et Rh, on n'a pas pu mettre en évidence une différence. Il est en tout cas indiqué de rechercher dans des études de ce genre la distribution des groupes sanguins par rapport au sexe et aux groupes d'âge.

The authors want to thank Dr. M. Hauge, the University Institute of Human Genetics, Copenhagen, for his help during this study.

REFERENCES

1. Aird, I.; Bentall, H.H. and Roberts, J.A.F.: A relationship between cancer of stomach and the ABO blood groups. *Brit. med. J.* i: 799 (1953).
2. Aird, I.; Bentall, H.H.; Mehigan, J.A. and Roberts, J.A.F.: The blood groups in relation to peptic ulceration and carcinoma of colon, rectum, breast and bronchus. *Brit. med. J.* ii: 315 (1954).
3. Andersen, S. Bryde: Blodtypefordelingen i København. *Ugeskr. Læger* 117: 932 (1955).
4. Bentall, H.H.: Blood groups and disease with special reference to stomach ulcer and pernicious anemia. *Acta genet.* 6: 566 (1956/57).

5. *Buchanan, J.A. and Higley, E.T.*: The relationship of blood groups to disease. *Brit. J. exp. Path.* 2: 247 (1921).
6. *Jordal, K.*: Blood grouping in a blood bank by the Eldon method. *Dan. Med. Bull.* 2: 40 (1955).
7. *Joslin, E.P.; Root, H.F.; White, P. and Marble, A.*: The Treatment of Diabetes mellitus, 10th edit. (Lea and Febiger, Philadelphia, 1959).
8. *McConnell, R.B.; Pyke, D.A. and Roberts, J.A.F.*: Blood groups in diabetes mellitus. *Brit. med. J.* i: 772 (1956).
9. *Poulsen, T.*: Personal communication (1959).
10. *Roberts, J.A.Fraser*: Associations between blood groups and disease. *Acta genet.* 6: 549 (1956/57).
11. *Ugelli, L.*: Distribuzione dei gruppi sanguigni negli individui portatori di ulcere gastroduodenali. *Policlinico* 36: 1591 (1936).
12. *Woolf, B.*: On estimating the relation between blood group and disease. *Ann. Hum. Genet.* 19: 251 (1954/55).

Author's addresses: Dr. J.E. Kjølbye, Bispebjerg Hospital, Kir. Afd. F, *Copenhagen N.V.* (Denmark)
Dr. E. Lykkegaard Nielsen, Centralsygehuset, *Esbjerg* (Denmark)

From the Department of Psychiatry, University of Lund, Sweden

USE OF TWINS FOR CLINICAL RESEARCH

By SVEN J. DENCKER

In order to learn how much a certain proband group differs from the average, it is generally attempted to obtain a control group matched in sex, age, intelligence, and other relevant features. But this is difficult, and despite every effort it may be found sooner or later that the two groups differ in some pertinent respect.

This can be illustrated by a follow-up study of acute head injuries (*Dencker, 1958*). Compared with a control group, a consecutive series of patients hospitalized for closed head injury contained significantly more persons with persistent complaints of one or more of the following: headache, vertigo or dizziness, impaired memory, increased sensitivity to noise and light and decreased tolerance to alcohol. Similarly, this group showed a significantly larger number of the symptoms themselves. The controls consisted of the patients' own dizygotic, same-sexed twins (see table 1), and so the patients and controls were perfectly matched for sex, age, childhood environment, social standard, and so on. One was naturally inclined to conclude, therefore, that the head injury was responsible for the symptoms in question.

A corresponding analysis with monozygotic twins, however, revealed that the injured persons and their controls did *not* differ in these symptoms. This was true both of the number of persons with symptoms and of the number of actual symptoms. Furthermore, the monozygotic patients, monozygotic controls and dizygotic patients showed the same frequency of these symptoms, but all three groups differed significantly from the dizygotic controls, where the frequency was about the same as in the average population. This being so, the greater frequency of symptoms in

the dizygotic patients than controls could not have been the result of the head injury, for then there should have been a similar difference between the patients and controls in the monozygotic series. There must have been some other explanation. The most reasonable seemed to be that the patients in both series contained a greater than average proportion of persons apt to get these symptoms, and that the symptoms were primarily of constitutional origin.

Table 1. Distribution of Headache, Vertigo or Dizziness, Impaired Memory, Increased Sensitivity to Noise and Light and/or Decreased Tolerance to Alcohol in Monozygotic and Dizygotic Twins

	Monozygotic Series n = 35			Dizygotic Series n = 77		
	Patients	Controls	χ^2 -Square Value	Patients	Controls	χ^2 -Square Value
Subjects with one or more complaints	17	13	0.9	26	10	9.4
Complaints, total	30	20	2.0	48	13	20.1

The χ -square values in the monozygotic series are not significant. In the dizygotic series they are significant at the 1 and 0.1 per cent level, respectively. The pairs were excluded from this analysis in which both twins were probands, but not the pairs in which the controls had a nonproband head injury; the few probands of the latter category did not affect the figures significantly.

Analogous examples are found in other fields of research. Thus *Illsley* (1955) found that women who move into a higher social class when they marry are less apt to have premature deliveries than the ones who marry beneath themselves. Now, women who marry above themselves are apt to be more intelligent and more healthy than the population on the whole and women who marry beneath themselves are apt to be less intelligent and less healthy. Whenever prematurely born children show cognitive disorders or mental symptoms, therefore, it may be a result of their heredity rather than their prematurity in itself.

Nylander (1955) found that persons who had severe mental symptoms after meningo-encephalitis showed signs of morbid mental features before the disease or had a family history of mental abnormality, and he raised the question whether persons of this category were not more liable than others to get meningo-encephalitis.

These examples show how careful one must be about drawing conclusions about differences between groups of patients and controls. Such extensive data as found by *Illsley* and *Nylander* have not always been available. As mentioned, it should be possible to get around many of the difficulties by studying a series of twins whose co-twins can be used for controls. Thus if one studies both monozygotic and dizygotic twins and their co-twin controls, valuable observations can be made by comparing the results in the monozygotic and dizygotic series. Returning to the danger of a source of bias in the patients two points may be mentioned.

(1) If the source of bias in the patient series consists of properties of at least partly genetic origin, the part played by this property in the injury studied is seen by comparing similar groups of monozygotic and dizygotic patients and controls, because the monozygotic patients are genetically identical with their controls, while the dizygotic patients are not.

(2) If the property causing a bias is associated with an inferior performance, e.g. in some intellectual task – which is always hard to exclude, – the patients and controls must be concordant in regard to this property in order to be able to judge whether there has been an intellectual impairment in the patients after the injury in question. This can only be achieved by using monozygotic twins, for probands and controls, because monozygotic twins are genetically identical and *the environment in which they grow up is much more similar* than that in any other sets of probands and controls, dizygotic twins included.

The co-twin method has other advantages as well. As twins grow up together, the same persons can be used to report on both of them. It is then almost the same as when one can examine a subject before and after an injury.

The question arises how significant intrapair differences in a monozygotic series are from a practical point of view. This can be learned by comparing these differences with the results in a series of same-sexed dizygotic twins, in which the patients and controls are also alike in several important respects, but differ to the same extent as same-sexed siblings in genetic make-up. If a difference between patients and controls in the monozygotic series is not borne out in the dizygotic series, the difference, which is obviously also present but hidden in the dizygotic series, is of such subtle nature that it is concealed by the constitutional dissimilarity between individuals. Not until a difference is confirmed in the dizygotic series is it large enough that one can hope to find it in a conventional study with control subjects of single birth. Thus it is possible to make a greater variety of observations with a sample containing both monozygotic and

dizygotic experimental subjects and controls than with a conventional series of experimental subjects and controls.

Summary

The conventional type of patient-control study is often inadequate for judging the connection between differences between the two groups and the injury the patients have suffered. A comparison between monozygotic and dizygotic twins and their respective co-twins is much better for this. A study of monozygotic twins has the advantage that the experimental subjects and controls are genetically alike and live in a similar environment, particularly during childhood. The co-twin method also has the advantage that one can make a longitudinal section with an intrapair comparison both before and after the injury. The general applicability of differences observed in the monozygotic series is shown by comparing them with the corresponding results in a dizygotic series.

Zusammenfassung

Mit den gewöhnlich durchgeführten Patienten-Kontroll-Untersuchungen ist es oft nicht möglich, den Zusammenhang zwischen Verschiedenheiten in den beiden Gruppen und dem an den Patienten durchgeführten Eingriff zu beurteilen. Weitaus geeigneter ist ein Vergleich zwischen ein- und zweieiigen Zwillingen und ihren jeweiligen Zwillingspartnern. Untersuchungen an EZ bieten den Vorteil, daß Versuchspersonen und Kontrollen genetisch gleich sind und sie, besonders während der Kindheit, in der gleichen Umwelt leben. Die "co-twin"-Methode hat außerdem den Vorteil, daß man eine Längsschnittbetrachtung durchführen kann, indem man die Zwillingspartner vor und nach dem Eingriff vergleicht. Darüber, ob die bei EZ gefundene Differenz allgemeinere Bedeutung hat, kann man ein Urteil gewinnen, wenn man sie mit entsprechenden Ergebnissen bei ZZ vergleicht.

Résumé

Les résultats qu'on obtient en prenant un groupe de malades ayant souffert d'un traumatisme avec un autre groupe de contrôle ne sont pas satisfaisants même si ce dernier est choisi avec beaucoup de soin. Il est de loin préférable de comparer des jumeaux uni- ou bivitellins avec leur frère

et sœur jumeaux. Ceci a le grand avantage que les jumeaux univitellins sont génétiquement identiques et ont vécu surtout pendant leur enfance dans un milieu identique. La méthode gemellaire a en outre l'avantage qu'on peut faire une comparaison entre les deux jumeaux avant et après le traumatisme. La possibilité d'appliquer les différences observées chez la série de monozygotes est démontrée par la comparaison de celles obtenues chez les jumeaux bivitellins.

REFERENCES

- Dencker, S.J.*: A follow-up study of 128 closed head injuries in twins using co-twins as controls. *Acta psychiat. scand.* 33: supp. 123 (1958).
- Illsley, R.*: Social class selection and class differences in relation to stillbirths and infant deaths. *Brit. med. J.* ii: 1520-1524 (1955).
- Nylander, I.*: Psychiatric aspects of the prognosis of encephalitis in children. *Nord. Med.* 54: 1317-1319 (1955).

Author's address: Dr. S. J. Dencker, Psykiatriska kliniken, Lund (Sweden).

From the Department of Human Genetics, University of Michigan Medical School,
Ann Arbor, Michigan, U.S.A.

INDIVIDUAL VARIABILITY IN THE METABOLISM OF D-PHENYLALANINE IN HUMAN SUBJECTS¹

By RICHARD E. TASHIAN

Introduction

The results of limited studies in which D-phenylalanine has been orally administered to human subjects including twins (1, 9, 10) have suggested the existence of the hereditary control of individual variability in the metabolism of D-phenylalanine. The influence of heredity on the variation in the metabolism of D-phenylalanine in mice was established by *Goodman* (11) who found that when adult mice of the W^VW^V , W^Vw , and ww genotypes were fed D-phenylalanine, the mice homozygous for the normal allele (ww) excreted less D-phenylalanine than those homozygous for the mutant allele (W^VW^V), with the heterozygote intermediate. It has since been demonstrated (12) that kidney slices of these mice when incubated with D-phenylalanine showed significantly higher oxygen consumption in both the mutant and heterozygote than in the normal animal. These findings suggest that the observed variation in the metabolism of D-phenylalanine may result from the genetic variation in the activity of the deaminating kidney enzyme, D-amino acid oxidase.

The present study was designed to test the nature of individual variability in the activity of D-amino acid oxidase in man by measuring the principal urinary reaction products of D-amino acid oxidase after the oral

¹ This investigation was supported in part by Research Grant A-830 from the National Institute of Arthritis and Metabolic Diseases of the National Institutes of Health, U.S. Public Health Service.

administration of D-phenylalanine. These products are phenylpyruvic acid (the major metabolite of D-phenylalanine) and *o*-hydroxyphenylacetic acid (*o*-HPAA) which has been observed to be excreted in increased amounts after the ingestion of either D-phenylalanine or phenylpyruvic acid (15). The tests were conducted on a greater number of individuals and for a longer period of time than has been previously reported (1, 9, 10). The possibility of racial differences in the metabolism of D-phenylalanine was also tested by comparing Caucasoid and Japanese subjects.

Experimental

Procedure

The 12 individuals tested were all normal adults between the ages of 27 and 37 years. Subjects A, B, C, and D were Japanese and the remainder Caucasoid.

To observe the individual daily variation in the urinary excretion of D-phenylalanine, phenylpyruvic acid and *o*-HPAA, 9 subjects were given test loads of 40 mg/kg body weight of D-phenylalanine (Nutritional Biochemicals Corp.) on 2 or 3 consecutive days. In addition, the response to increased loads was studied by orally administering D-phenylalanine to 4 subjects in progressively increasing doses of 1, 2, 3, and 4 grams, either on consecutive days (3 subjects) or at weekly intervals or greater (1 subject). Repeated doses of D-phenylalanine were always administered after a 24-hour interval for the purpose of minimizing the accumulation of the substrate in the body.

After each voiding, the fresh urine samples were immediately assayed for phenylpyruvic acid. The 24-hour urine samples were frozen after collection was complete and stored in this state until further analysis.

Urine and Blood Analysis

The phenylpyruvic acid was assayed by the ferric chloride colorimetric method of *The et al.* (17). Some of these assays were checked with a modification of the ether extraction method of *Berry and Woolf* (5) and found to be comparable. The D-phenylalanine in the urine was estimated by the paper chromatographic technic of *Berry* (4) using butanol-acetic acid-water (4:1:1) as the solvent. Although this chromatographic method measured L-phenylalanine as well, the contribution of the L-isomer¹ to the total phenylalanine excreted was not of sufficient magnitude (<3 per cent)

¹ Determined by L-specific enzyme assay (18).

to influence the results appreciably. The L-phenylalanine in the plasma was measured by a modification of the decarboxylase method of *Udenfriend and Cooper* (18).

The *o*-HPAA was extracted from the urine by the procedure of *Armstrong et al.* (2) and separated by ascending chromatography on Whatman No. 1 paper using a solvent system of isopropanol-conc. ammonia-water (8:1:1). The *o*-HPAA was then detected at R_f 0.75 by spraying with 0.05 per cent 2,6-dichloroquinone chlorimide in 95 per cent ethanol followed by 0.5 *M* borate buffer pH 9.3. Duplicate runs of each sample were repeated 4 times and the developed spots quantitatively estimated by a reflectance meter. A set of standards was run with each chromatogram.

The phenylacetylglutamine was extracted from the urine into ethyl acetate (20) and an amount of extract equal to 0.5 mg of creatinine run by ascending chromatography on Whatman No. 1 paper in butanol-acetic acid-water (4:1:1). The peptide spot was developed with ninhydrin and the intensity of the resulting spots from the control and loaded urine samples visually compared. No further quantitative analysis of phenylacetylglutamine was attempted.

The examination of urine samples for *o*-tyrosine and *o*-tyramine was carried out with the methods described by *Mitoma et al.* (14).

Results

Metabolism of D-phenylalanine

The physiological rate of D-phenylalanine metabolism in the human organism was followed by feeding one individual (Subject I) 24 mmoles of D-phenylalanine. When hourly urine samples were analyzed for the following 12-hour period, all of the phenylpyruvic acid (1.88 mmoles 24 hrs.) and about 80 per cent of the total D-phenylalanine excreted (9.6 mmoles/24 hrs.) had been excreted within this 12-hour interval. No D-phenylalanine could be detected in the urine after 24 hours. The greatest amounts of D-phenylalanine and phenylpyruvic acid were excreted between the second and third hour after ingestion of the substrate. Examination of a blood sample taken 2 hours after administration of the D-phenylalanine showed a plasma level for the D-isomer of 0.52 μ moles/ml. and a red cell concentration of 0.32 μ moles/ml. of cellular fluid. The plasma L-phenylalanine concentration of 0.067 μ moles/ml. showed no increase from normal.

A high linear correlation was found for all subjects between the administered D-phenylalanine and the phenylpyruvic acid ($r = .90$) and the

o-HPAA ($r = .85$) excreted in the urine. It can be seen from table 1 that approximately 50 per cent of the ingested D-phenylalanine is excreted unmetabolized. If we assume that most of the D-phenylalanine not excreted has been metabolized, then 6–19 per cent of the metabolized D-phenylalanine is excreted as phenylpyruvic acid and 0.2–0.9 per cent as *o*-HPAA. The per cent of ingested D-phenylalanine excreted as D-phenylalanine, phenylpyruvic acid and *o*-HPAA varied from 50–70 per cent and averaged about 60 per cent.

Some conversion of phenylpyruvic acid to phenylacetic acid and phenyllactic acid is probably taking place in the present study; however, the chromatographic method employed did not reveal a noticeable increase in the excretion of phenylacetylglutamine in the loaded urine samples. In addition, there is also the possibility that L-phenylalanine is being formed by the L-specific reamination of phenylpyruvic acid. If any L-phenylalanine is formed in this manner, however, it is taking place too slowly to be detected by elevated L-phenylalanine levels in the blood, either 1 (10) or 2 hours after D-phenylalanine loading. Finally, the fact that no *o*-tyrosine or *o*-tyramine could be detected in the loaded urine samples does not eliminate the possibility that some D-phenylalanine may be undergoing hydroxylation by this pathway (2, 14).

Effect of Repeated Administration of the Same Substrate Dose

Repeated ingestion of the same dose of D-phenylalanine on 2 or 3 consecutive days usually resulted in a small, but constant, increase in the amount of D-phenylalanine excreted as phenylpyruvic acid (table 1). This increase, however, was in no instance great enough to alter significantly the individual constancy in the excretion of phenylpyruvic acid and *o*-HPAA. An analysis of variance for the individual variability in the per cent of D-phenylalanine which is excreted as phenylpyruvic acid and *o*-HPAA gave variance ratios of 7.54 for the phenylpyruvic acid excreted and 5.19 for the *o*-HPAA. These F values are highly significant for 8 and 13 degrees of freedom ($P < .001$). The coefficients of correlation between the metabolized D-phenylalanine and the per cent excreted as phenylpyruvic acid and *o*-HPAA were not significant.

Effect of Increasing Doses of Substrate

Although the per cent of ingested D-phenylalanine excreted remained rather constant when increasing amounts were administered (table 2), an increasing percentage of the D-phenylalanine ingested or metabolized was

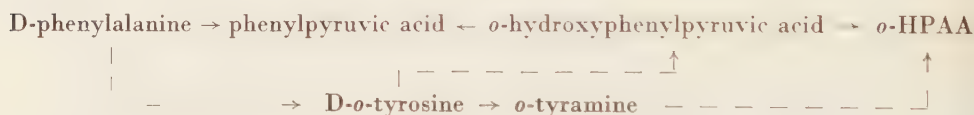
excreted as phenylpyruvic acid and *o*-HPAA. A comparison between the results of one test run on 4 consecutive days with one run at weekly intervals or greater did not suggest any significant differences. However, the fact that two different individuals were compared may have obscured a possible trend.

Comparison of Caucasoid and Japanese Subjects

In view of the small number of individuals tested it was not possible to evaluate statistically the extent of racial differences in the metabolism of D-phenylalanine. However, the fact that only one Japanese subject showed a mean value for metabolized D-phenylalanine excreted as phenylpyruvic acid which overlapped the values of the Caucasoid subjects would seem to indicate some tendency toward less active D-amino acid oxidase activity among the Japanese.

Discussion

In view of the evidence that *o*-HPAA is formed from phenylalanine (19) and the fact that both phenylpyruvic acid and *o*-hydroxyphenylpyruvic acid may serve as *in vivo* precursors for *o*-HPAA (8, 16), it appears that the principal pathway for the formation of *o*-HPAA from D-phenylalanine in man can be represented by the following scheme:



As stated earlier, D-*o*-tyrosine may be formed from D-phenylalanine. However, the contribution to urinary *o*-HPAA by such a pathway would appear negligible because when a comparison is made in the per cent of *o*-HPAA formed from phenylpyruvic acid in 3 subjects who had received both phenylpyruvic acid (16) and D-phenylalanine (present study), no marked differences were apparent. If significant amounts of *o*-HPAA were being formed from D-*o*-tyrosine, we would expect a greater amount of *o*-HPAA to be excreted under the D-phenylalanine load.

The possibility also exists that *o*-HPAA may be formed by the *o*-hydroxylation of phenylacetic acid. This does not appear likely, however, as unpublished findings in this laboratory have shown that the oral ingestion of phenylacetic acid in the human does not result in an increased excretion of *o*-HPAA.

Some utilization of D-phenylalanine via the transamination of phenylpyruvic acid could also be taking place as *Rose et al.* (15) have demonstrated that about 0.5 gms. of D-phenylalanine can be inverted daily in man. It should be pointed out, however, that the experimental design of these two

Table 1

The Effect of Repeated Administration (40 mg/kg body wt.) of D-Phenylalanine (D-Phe) for 2 or 3 Consecutive Days on the Urinary Excretion of Phenylpyruvic Acid (PPA) and *o*-Hydroxyphenylacetic Acid (*o*-HPAA)

Subject	Wt.	D-Phe ingested	D-Phe excreted	PPA excreted	Ingested D-Phe excreted as PPA	Metabolized D-Phe ¹ excreted as PPA	<i>o</i> -HPAA ² excreted	Metabolized D-Phe ¹ excreted as <i>o</i> -HPAA
	kg	mmoles	mmoles/24 hrs.	mmoles/24 hrs.	per cent	per cent	μ moles/24 hrs.	per cent
A ³	59	0					5.3	
		14.3	7.9	0.90	6.3	14.1	32	0.50
		14.3	6.5	1.19	8.3	15.3	35	0.45
		14.3	6.8	1.09	7.6	14.5	28	0.37
B ³	59	0					6.0	
		14.3	8.1	0.54	3.8	8.7	37	0.60
		14.3	8.5	0.62	4.3	10.7	49	0.84
		14.3	9.4	0.55	3.8	11.2	39	0.80
C ³	50	12.1	5.6	0.41	3.4	6.3	18	0.28
		12.1	7.0	0.47	3.9	9.2	19	0.37
		12.1	6.5	0.57	4.7	10.2	12	0.21
D ³	70	17.0	8.4	0.89	5.2	10.3	25	0.29
		17.0	7.5	1.03	6.1	10.8	41	0.43
E	84	0					2.0	
		20.3	10.1	1.16	5.7	11.4	60	0.59
		20.3	10.3	1.42	7.0	14.2	72	0.72
F	50	12.1	6.1	0.68	5.6	11.3	26	0.43
		12.1	6.4	0.85	7.0	14.9	28	0.49
G	82	19.8	9.9	1.13	5.7	11.5	59	0.60
		19.8	9.3	1.32	6.7	12.6	60	0.57
H	66	0					10.6	
		15.9	8.0	1.27	8.0	16.1	64	0.81
		15.9	9.7	1.19	7.5	19.2	42	0.68
I	68	0					2.6	
		16.5	10.2	0.72	4.4	11.4	54	0.86
		16.5	8.6	0.95	5.8	12.0	33	0.42
		16.5	9.4	0.99	6.0	13.9	51	0.72

¹ Estimated as: D-Phe ingested less D-Phe excreted/24 hrs.

² Values not corrected for normal daily excretion.

³ Japanese subjects.

studies was not similar. It is also interesting to note that *Coon* (6) showed no trend toward a positive nitrogen balance for one subject on a synthetic diet lacking L-phenylalanine who was fed 1.5 gms. of D-phenylalanine daily for 7 consecutive days. His findings would seem to argue against the sustained induction of deaminating and transaminating enzymes by repeated substrate administration.

The slight increase in the excretion of phenylpyruvic acid occurring over several days (table 1) may possibly be due to the induction of D-amino acid oxidase. If this is true, however, we must assume a quantitative relation between the *in vivo* formation of phenylpyruvic acid and the D-amino acid oxidase activity of the kidney. It would seem more probable that this

Table 2

The Effect of Increased Doses of D-Phenylalanine (D-Phe) on the Urinary Excretion of Phenylpyruvic Acid (PPA) and *o*-Hydroxyphenylacetic Acid (*o*-HPAA)

Wt. kg	D-Phe ingested mmoles	D-Phe excreted mmoles/24 hrs.	D-Phe not metabolized per cent	PPA excreted mmoles/24 hrs.	Ingested D-Phe excreted as PPA per cent	Metabolized D-Phe ¹ excreted as PPA per cent	<i>o</i> -HPAA excreted μ moles/24 hrs.	Metabolized D-Phe ¹ excreted as <i>o</i> -HPAA per cent
Subject I ²								
	0						2.6	
	6.1	3.4	56	0.08	1.3	3.0	—	
68	12.1	4.9	41	0.32	2.6	4.4	—	
	18.2	11.1	61	1.32	7.3	18.6	54	0.76
	24.2	13.8	57	2.02	8.3	19.4	91	0.88
Subject J ³								
	0						5.0	
	6.1	2.8	46	0.11	1.8	3.3	—	
77	12.1	5.1	42	0.52	4.3	7.4	25	0.36
	18.2	8.3	46	1.09	6.0	11.0	41	0.41
	24.2	13.2	55	1.66	6.9	15.1	84	0.76
Subject K ²								
76	18.2	6.6	36	0.82	4.5	7.1	57	0.49
	24.2	9.4	39	2.10	8.7	14.2	91	0.61
Subject L ²								
	0						7.9	
73	18.2	7.0	39	0.97	5.3	8.7	43	0.38
	24.2	10.5	43	1.57	6.5	11.5	81	0.59

¹ Estimated as: D-Phe ingested less D-Phe excreted/24 hrs.

² Tests run on consecutive days.

³ Tests run at weekly intervals or more.

increase is brought about by such factors as increased substrate availability, a decrease in the metabolism of phenylpyruvic acid, renal factors, or some secondary stimulation (e.g., nervous, hormonal).

Despite the high correlation between the ingested D-phenylalanine and the excreted phenylpyruvic acid and *o*-HPAA there is no significant correlation between the metabolized D-phenylalanine and the per cent excreted as phenylpyruvic acid and *o*-HPAA. It would seem likely, therefore, that a variation in the activity of D-amino acid oxidase rather than a differential physiological factor (e.g., rate of absorption) is responsible for the observed variation in the metabolism of D-phenylalanine in man. Furthermore, the contribution of differential absorption rates to the observed variation would not appear to be very great as a passive diffusion rather than an active absorption of D-amino acids at both the intestinal and renal levels has been postulated (7, 13).

Even though the variation between individuals in the metabolized D-phenylalanine excreted as phenylpyruvic acid is not great in the present study, it appears that the individual constancy is sufficient to warrant further genetic study. It is probable that even more variation would have been observed if a larger number of individuals were tested. In this connection, it is of interest that *Albanese et al.* (1) reported that one of the 4 human subjects in whom they investigated this problem excreted only about one-fifth as much D-phenylalanine as the other three; no such low excretor was observed in the present study.

ACKNOWLEDGEMENTS

The author is very much indebted to Dr. *H. Eldon Sutton* for his aid and advice throughout this study and for his helpful criticism in the preparation of the manuscript. The capable technical assistance of Miss *Patricia A. Llewellyn* is also gratefully acknowledged.

Summary

The repeated ingestion by human subjects of the same dose of D-phenylalanine on 2 or 3 consecutive days resulted in a small increase in the per cent of metabolized D-phenylalanine excreted as phenylpyruvic acid. This increase, however, was not great enough to alter significantly the observed individual variability in the urinary excretion of phenylpyruvic acid and *o*-hydroxyphenylacetic acid.

It appears that a variation in the activity of D-amino acid oxidase is responsible for the observed variation in the metabolism of D-phenylalanine in man.

There is some indication that the Japanese exhibit less D-amino acid oxidase activity than Caucasians.

Zusammenfassung

Wiederholtes Einnehmen der gleichen Dosis von D-Phenylalanin an 2 bis 3 aufeinanderfolgenden Tagen führte bei den Versuchspersonen zu einer geringen prozentualen Erhöhung der Umwandlung des D-Phenylalanins in Phenylbrenztraubensäure, die sich an der Ausscheidung dieser Substanz nachweisen ließ. Diese Zunahme war jedoch nicht groß genug, um die individuell verschiedene Ausscheidung von Phenylbrenztraubensäure und O-Hydroxyphenyllessigsäure im Urin wesentlich zu beeinflussen.

Es scheint, als sei für die beobachtete Schwankung in der D-Phenylalaninumwandlung beim Menschen eine unterschiedliche Aktivität der D-Aminooxydase verantwortlich.

Es sind Hinweise dafür vorhanden, daß Japaner eine geringere D-Aminooxydasenaktivität aufweisen als Weiße.

Résumé

L'administration orale de D-phenylalanine pendant deux à trois jours consécutifs produit chez le normal une légère augmentation de la D-phénylalanine métabolisée éliminée comme acide phénylpyruvique. Cependant, l'augmentation n'est pas assez importante pour augmenter significativement la variabilité individuelle de l'excrétion urinaire de l'acide phénylpyruvique et de l'acide *o*-hydroxyphénylacétique.

Il semble que l'acide D-amino-oxydase soit responsable pour la variation observée dans le métabolisme de la D-phénylalanine chez l'homme.

Il semble que les Japonais montrent moins d'acide D-amino-oxydase que les individus caucasoïdes.

REFERENCES

1. Albanese, A. A.; Irby, V. and Lein, M.: The utilization of D-amino acids by man. VII. Phenylalanine. *J. biol. Chem.* 170: 731 (1947).
2. Armstrong, M. D.; Shaw, K. N. F. and Robinson, K. S.: Studies on phenylketonuria. II. The excretion of *o*-hydroxyphenylacetic acid in phenylketonuria. *J. biol. Chem.* 213: 797 (1955).
3. Armstrong, M. D. and Shaw, K. N. F.: Studies on phenylketonuria. III. The metabolisms of *o*-tyrosine. *J. biol. Chem.* 213: 805 (1955).
4. Berry, H. K.: Paper chromatographic method for estimation of phenylalanine. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 95: 71 (1957).
5. Berry, J. P. and Woolf, L. I.: Estimation of phenylpyruvic acid. *Nature.* 169: 202 (1952).

6. Coon, M. J.: Ph. D. Thesis, Univ. of Illinois (1946).
7. Crampton, R. F. and Smyth, D. H.: The excretion of the enantiomorphs of amino acids. *J. Physiol.* 122: 1 (1953).
8. Flatow, L.: Über den Abbau von Aminosäuren im Organismus. *Z. physiol. Chem.* 64: 367 (1910).
9. Gartler, S. M. and Tashian, R. E.: Differential excretion of D-phenylalanine in man. *Science*. 126: 75 (1957).
10. Gartler, S. M. and Tashian, R. E.: Some factors affecting differential excretion of D-phenylalanine in man. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 96: 323 (1957).
11. Goodman, R. M.: The effect of the W^V allele in the mouse on the differential excretion of the optical isomers of several amino acids. *J. Exp. Zool.* 132: 189 (1956).
12. Goodman, R. M.: *In vitro* amino acid metabolism of tissues from a mouse mutant showing differential patterns of amino acid excretion. *Fed. Proc.* 17: 57 (1958).
13. Matthews, D. M. and Smyth, D. H.: The intestinal absorption of amino acid enantiomorphs. *J. Physiol.* 126: 96 (1954).
14. Mitoma, C.; Posner, H. S.; Bogdanski, D. F. and Udenfriend, S.: Biochemical and pharmacological studies on *o*-tyrosine and its *meta* and *para* analogues. A suggestion concerning phenylketonuria. *J. Pharmacol. and Exp. Therapeutics* 120: 188 (1957).
15. Rose, W. C.; Leach, B. E.; Coon, M. J. and Lambert, G. F.: The amino acid requirements of man. IX. The phenylalanine requirement. *J. biol. Chem.* 213: 913 (1955).
16. Tashian, R. E.: Phenylpyruvic acid as a possible precursor of *o*-hydroxyphenylacetic acid in man. *Science* 129: 1553 (1959).
17. The, T. P.; Fleury, P. and Vink, C. L. J.: Determination of phenylpyruvic acid in the urine of patients with oligophrenia phenylpyruvica. *Clin. chim. Acta* 2: 424 (1957).
18. Udenfriend, S. and Cooper, J. R.: Assay of L-phenylalanine as phenylethylamine after enzymatic decarboxylation; application to isotopic studies. *J. biol. Chem.* 203: 953 (1953).
19. Udenfriend, S. and Mitoma, C.: Conversion of phenylalanine to tyrosine. In *Amino Acid Metabolism*, p. 876 (Johns Hopkins Press, Baltimore 1955).
20. Woolf, L. I.: Excretion of conjugated phenylacetic acid in phenylketonuria. *Biochem. J.* 49: ix (1951).

Author's address: Dr. R. E. Tashian, Dept. of Human Genetics, University of Michigan Medical School,
Ann Arbor, Michigan, U.S.A.

From the Department of Psychiatry, University of Lund, Sweden, and the University
Institute of Human Genetics, Copenhagen, Denmark

AN INVESTIGATION OF THE PTC TASTE CHARACTER IN MONOCHORIONIC TWIN PAIRS

By S. J. DENCKER, M. HAUGE and L. KAIJ

Since the discovery of the variation in the taste sensitivity to phenylthiourea (PTC) and related compounds this normal character has frequently been put on a level with the blood groups as one of the as yet relatively few normal traits with an elucidated genetic background and a high degree of stability. The first family investigations supported the hypothesis that absence of this taste ability depends upon a recessive gene in homozygous condition while the presumed allele always manifests itself as ability to taste PTC (*Blakeslee and Salmon, 1931; Snyder, 1931, 1932; Blakeslee, 1932; Gottschick, 1937*). More recent genetic studies have, on the whole, confirmed this view although a number of irregularities have been observed which call for some modification of this simple theory.

Different methods of testing have been employed and, as discussed by *Hartmann (1939)* and *Falconer (1947)*, this may lead to lack of uniformity in the classification. Employment of PTC in serial dilutions with determination of the individual threshold represented considerable methodological progress, and the sorting procedure proposed by *Harris and Kalmus (1950)* permitted a more objective evaluation of the threshold. This method of sorting in connection with a standard series of solutions has since been the technique most frequently used: this has also made the results of different workers comparable.

Extensive investigations of sibships by the standard method have shown significant deviations from the simple genetic theory mentioned above (*Harris and Kalmus, 1951; Das, 1956; Merton, 1958*), but if only

individuals with thresholds in the extremes of the distribution are analyzed, as done in the studies by *Das* and by *Merton*, a satisfactory agreement with the genetic hypothesis was found. This suggests that part of the discrepancy between observation and expectation may be caused by difficulties in diagnosing the genotype when cases with thresholds in the border region between tasters and non-tasters are concerned.

The recent, more extensive family investigations have supported the genetic theory advanced earlier (*Das*, 1958; *Merton*, 1958), but by use of a more detailed method of analysis *Das* found some divergences from what was expected on this hypothesis, but no definite tendency was apparent. A few families in which both parents were classified as non-tasters with one or more children who were tasters have repeatedly been observed. Illegitimacy could only be demonstrated in isolated cases. It was, however, often found in these exceptional families that one or both parents as well as the children who were classified as tasters had thresholds in the border region.

In his material, *Das* (1958) found support for the presumption of reduced penetrance of the dominant gene; the heterozygote tasters seemingly had a lower value (higher concentration) for their thresholds than the homozygote tasters. According to this investigator, a penetrance of about 90 per cent would give satisfactory agreement between his observations and the theoretical expectations. It is not possible by means of family investigations alone to decide whether genetic or exogenous modifiers or both are at work.

Multiple allelism has been postulated as an explanation of some of the discrepancies mentioned (*Botsztejn*, 1942; *Schinz*, 1942) but does not appear to have an adequate motivation.

Many of the twin investigations published previously cannot be fully evaluated as information concerning the method of testing is frequently absent as is also detailed account of the criteria upon which the diagnosis of zygosity was based. An investigation of 137 presumably monozygous twin pairs disclosed 3 pairs who were stated to be discordant with respect to PTC (*Ardashnikov*, *Lichtenstein*, *Martynova*, *Soboleva* and *Postnikova*, 1936), and among 57 pairs of presumably monozygous twins 4 discordant were observed (*Rife*, 1933, 1938). As the term of discordance is not defined here, it is possible that an intra-pair difference of merely one step in the standard series of solutions is concerned.

Hartmann (1939) found among 5 undoubtedly monozygous twins pairs one pair (non-tasters) with a slight difference in threshold; no further details were given. *Botsztejn* (1942) and *Schinz* (1942) found one discordant

pair with thresholds corresponding approximately to solution Nos. 1 and 3 of the standard scale out of a total of seven presumably monozygous twin pairs.

Weber (1942) in an extensive study tested 210 pairs of which 70 were presumably monozygous. Five steps of solutions were employed having approximately the same concentration of PTC as Nos. 8, 7, 4 and 2 and the twofold concentration of No. 1 on the standard scale. Threshold determinations were carried out but without any sorting procedure. 50 out of the 70 monozygous pairs showed complete concordance, i.e. both partners had the same threshold. A difference of one step only was found in 15 pairs. Five pairs showed a difference of two steps between the partners (in two pairs the thresholds corresponded roughly to Nos. 4 and 8, and in three pairs to Nos. 2 and 6 on the standard scale). This investigation supported, otherwise, the assumption that hereditary factors are of importance as a cause of major variation in the taste sensitivity between dizygous twin partners; significantly more dizygous than monozygous twin pairs showed considerable intrapair difference (two or more steps according to *Weber*). Slight differences (one step only) were, on the other hand, equally frequent in the two types of twins. No significant divergence as regards the extent of intra-pair differences was found between same sexed and different sexed dizygous twin pairs. Although the more objective method of threshold determination has not been employed in any of these investigations, it is evident that threshold differences between monozygous twin partners exist. This demonstrates that variation in the expression of one and the same genotype does occur. This may also be elucidated by repeated examinations of the same individual. Most investigators have only retested a minor part of their material and usually only once. *Weber* (1942), *Harris and Kalmus* (1950), *Das* (1956) and *Merton* (1958) all stated that small changes in the thresholds were occasionally found. A more systematic study of this aspect was carried out by *Salmon and Blakeslee* (1935). They used serial dilutions of PTC but no sorting procedure. Seven healthy individuals tested about 20 times during the same day showed a variation in their thresholds averaging two steps with a maximum of six. Ten similarly healthy adults who were tested four times daily for a period of four to nine days showed a variation in threshold ranging from one to eight steps with an average of three. No regular rhythm was found and no apparent connection with the pH of the saliva, or with meals; no fatigue or increased reactions as a consequence of continued stimulation could be observed.

These observations demonstrate that some phenotypical variation of a given genotype is no unusual phenomenon. Non-genetic factors may in-

fluence the manifestation of the gene, but the variation appears usually to have remained within the border region or on the same side of the borderline. No definite case seems to have been met with in which, for instance, the genotype of one monozygous twin partner is modified so markedly that he would with certainty be placed in the opposite category to his twin partner.

Further illustration of the extent of the variation of one genotype can be achieved by supplementary investigations of twin pairs in whom monozygosity has been proved by all available methods.

An investigation of the taste sensitivity to PTC was therefore undertaken on a series of adult monochorionic twins.

Authors' investigation

The series of Swedish twins which was previously studied in detail and published by *Essen-Möller* (1941) has recently been re-examined. As part of this examination the PTC taste ability was tested in all pairs which could be regarded as definitely monozygous, i.e. *Essen-Möller's* Group I, which comprises *monochorionic* twins exclusively. The diagnosis of monochoria was established in all cases by special examination of the afterbirth immediately after delivery. The reader is referred to *Essen-Möller's* work for further details.

Material

Out of the original 43 pairs in this group, two were excluded from the follow-up examination on account of death of one of the partners. 12 of the pairs could not be included in the PTC test because one or both partners had moved to remote parts of the country. One of the pairs refused to co-operate, thus leaving 28 pairs of monochorionic twins.

In all of the cases, complete identity of the partners was found as regards 8 blood group systems and the Haptoglobin and Gamma groups.

Method

In the extensive investigation *Mohr's* modification of *Harris and Kalmus'* method was adopted (*Mohr*, 1954). Solution No.5 was used as the test solution. It is estimated from previous Scandinavian investigations (*Hartmann*, 1939); *Mohr*, 1951; *Merton*, 1958) that this solution probably corresponds to the antimode of the threshold distribution and presumably

only very few tasters would not be classified as such. The same stock solution was employed in all of the tests within each of the series of investigations mentioned below.

Results

As recorded in Table 1, concordance as regards the taste sensitivity was found in 26 pairs; two pairs were discordant. These pairs were therefore submitted to further testing at intervals of some months. In order to elucidate whether reactions at the borderline were concerned, the standard

Table 1

Results of tests for PTC taste sensitivity in 28 monochorionic twin pairs

	Concordant	Discordant
Tasters	22 pairs	2 pairs
Non-tasters	4 pairs	

series of solutions was employed in the second investigation from No. 14 down to and including No. 3. In the third examination Nos. 2 and 1 were included also in the tests on one pair, while the other pair received solutions No. 4 and 1 only (and water). The results of these tests are given in Table 2.

Table 2

Repeated tests for PTC taste sensitivity in 2 pairs of monochorionic twins
(Threshold values)

Time of examination	Pair No. 29		Pair No. 33	
	Twin 1	Twin 2	Twin 1	Twin 2
June 1958	> 5	< 5	> 5	< 5
November 1958	< 2	< 2	< 2	< 2
March 1959	< 3	< 3	8	< 1

Brief clinical reports of the two discordant pairs are given below.

Pair No. 29: Females, born 1913. Mother born 1876, died at the age of 76 years from a cardiac condition (hypertension?). Father died from unknown causes. No disease of interest in the family. No siblings.

Delivery. Twin 1: 2.650 kg, 47 cm, extracted with forceps on account of irregular heart action, no complications. Twin 2: 2.390 kg, 45 cm, version. Afterbirth: one chorion, 2 separate amnia.

These twins were healthy as children, apart from measles. They did well in school. Twin 2 was always more frail during childhood; she was hospitalized for a brief period (myoma?). Twin 1 has had no serious illness.

Twin 1 married at the age of 27 and has two healthy children. Twin 2 married at the age of 30 and has no children.

The PTC test showed discordance as regards the taste ability on the first occasion. On two further examinations, five and four months later, respectively, the twins were concordant.

Pair No. 33: Females, born 1901. A maternal aunt had borne twins of the same sex. Delivery was 4 weeks premature. Afterbirth: placenta circular with no signs of lobulation. Common chorion. 2 separate amnia. One umbilical cord was inserted eccentrically, the other marginally. From the latter a vein of medium size entered the membranes for a length of approximately 10 cm.

Both twins healthy apart from concordant fracture of the forearm with an interval of six weeks. No signs of thyroid disease. Following partus at the age of 37 and 31, respectively, amenorrhoea occurred. Menopausal symptoms started at the age of 50 and still persist in both twins to approximately the same degree. Neither of these twins smoke. Both are of normal intelligence, friendly and interested in the test.

The PTC showed discordance at the first examination, concordance five months later while four further months later Twin 1 recorded an indefinite weak taste at No. 11, no reaction at No. 10, indefinite taste (not bitter) at No. 9 and an immediate distinct positive reaction at No. 8, which was found to be the lowest concentration at which the sorting was correct. Twin 2 was unable to recognize any bitter taste with any of the solutions including No. 1.

The twins were tested individually. In both couples the first twin to be tested during the screening examination was undoubtedly a taster according to reaction as well as to description; in the second pair Twin 1 also managed to warn her partner of the bitter taste. Despite this the partner could in this pair detect no difference between water and the PTC solution.

Comments

The observations recorded here prove that a considerable variation in the manifestation of one and the same genotype, caused by non-genetic factors, is possible. Two out of 28 monochorionic twin pairs showed discordance as regards taste sensitivity. In one pair it was demonstrated that the two phenotypes in their clearest form may be based on the same genotype. It is impossible to disclose the genotype of these twins, but it is, however, most probable that all of these twins possess the dominant gene the manifestation of which may be reduced to zero by external factors in some cases.

The present investigation confirms further that the exogenous modifiers may be periodic in their effect and undulate within a relatively brief period.

The causes of variation are unknown. No evidence is available of any pathological condition in these twins which might be of significance.

More long-term investigations would be of considerable value. It is desirable to elucidate, in particular, whether the discrepancies are permanent in the families in which both parents are non-tasters and one or more children are tasters. The frequency of major variations should also be estimated.

As a consequence of these findings it may be stated that determination of the PTC taste sensitivity is not of the same value as the serological characters as a criterion of zygosity nor as evidence in paternity problems. In some cases distinct phenotypic differences cannot be taken as an expression of genotypic differences.

Summary

The more important investigations concerning the genetic basis of the PTC taste ability are briefly reviewed.

28 adult pairs of monochorionic twins have been tested with PTC in solution by means of a simplified modification of *Harris and Kalmus'* technique. Concordance as regards the ability to taste was found in 26 of these pairs.

In two female pairs obvious discordance was observed at the first investigation. On renewed but more extensive testing five months later both pairs were found to be concordant. After four further months, one of the pairs showed pronounced discordance again with thresholds at solution No.8 and <1 , respectively.

The consequence of these findings for the employment of the PTC test in the diagnosis of zygosity and in paternity cases is mentioned.

Zusammenfassung

Die wichtigsten Untersuchungen über die Erbllichkeit des Schmeckens von PTC werden kurz aufgeführt.

28 eineiige erwachsene Zwillingspaare wurden unter Anwendung einer vereinfachten *Harris-Kalmus*-Technik mit PTC-Lösung getestet. 26 Paare erwiesen sich als konkordant im Schmecken. Zwei weibliche Zwillingspaare zeigten eine offensichtliche Diskordanz bei der ersten Untersuchung. Als man nach 5 Monaten den Test in größerem Umfange wiederholte, erwiesen sich beide Paare als konkordant. Nach 4 weiteren Monaten zeigte eines der Paare wiederum eine betonte Diskordanz mit Schwellenwerten bei Lösung Nr.8 und <1 .

Die Konsequenzen dieser Ergebnisse für die Anwendung des PTC-Testes in Fällen von Eidgeits- und Vaterschaftsdiagnosen werden erwähnt.

Résumé

Après avoir passé en revue les recherches concernant les bases génétiques du test gustatif au PTC, l'auteur relate les résultats qu'il a obtenus chez 20 paires de jumeaux univitellins examinés d'après la méthode simplifiée de Harris et Kalmus. Le test a été trouvé concordant chez 26 paires. Chez deux paires de jumelles, le résultat a été discordant lors du 1^{er} examen, mais 5 mois après, lors d'un examen plus approfondi, les deux paires ont été concordantes. Cependant, quatre mois plus tard, une des deux paires montrait de nouveau une discordance prononcée pour les seuils avec respectivement les solutions n° 8 et <1.

La conséquence de ces recherches pour l'emploi du test PTC pour le diagnostic des jumeaux bivitellins et en cas de recherche de paternité est discutée.

REFERENCES

- Ardashnikov, S.N.; Lichtenstein, E.A.; Martynova, P.P.; Soboleva, G.V. and Postnikova, E.N.: The diagnosis of zygosity in twins. *J. Hered.* 27: 465-468 (1936).
- Blakeslee, A.F.: Genetics of sensory thresholds: Taste for Phenyl Thio Carbamide. *Proc. nat. Acad. Sci., Wash.* 18: 120-130 (1932).
- Blakeslee, A.F. and Salmon, M.R.: Odor and taste blindness. *Eugen. News* 16: 105-108 (1931).
- Botsztejn, C.: Zur Kenntnis der Geschmacksblindheit gegenüber Phenylthiocarbamid (PCT) in der Zürcher Bevölkerung und deren Erbgang. (Ein Beitrag zur Polyallelie beim Menschen). *Arch. Klaus-Stift. Vererb. Forsch.* 17: 109-123 (1942).
- Das, S.R.: A contribution to the heredity of the PTC taste character, based on a study of 845 sib-pairs. *Ann. hum. Genet.* 20: 334-343 (1956).
- Das, S.R.: Inheritance of the PTC taste character in man: An analysis of 126 Rárhí Brahmin families of West Bengal. *Ann. hum. Genet.* 22: 200-212 (1958).
- Essen-Möller, E.: Empirische Ähnlichkeitsdiagnose bei Zwillingen. *Hereditas* 27: 1-50 (1941).
- Falconer, D.S.: Sensory thresholds for solutions of phenyl-thio-carbamide. Results of tests on a large sample made by R.A. Fisher. *Ann. Eugen., Lond.* 13: 211-222 (1947).
- Gottschick, J.: Erbliche Unterschiede der Geschmacksempfindung auf p-Äthoxyphenylthioharnstoff. *Z. menschl. Vererb. Konstitiologie* 21: 254-265 (1937).
- Harris, H. and Kalmus, H.: The measurement of taste sensitivity to phenyl-thio-urea (PTC). *Ann. Eugen., Lond.* 15: 24-31 (1950).
- Harris, H. and Kalmus, H.: The distribution of taste thresholds for phenyl-thio-urea of 384 sib-pairs. *Ann. Eugen., Lond.* 16: 226-230 (1951).
- Hartmann, G.: Application of individual taste difference towards phenyl-thio-carbamide in genetic investigations. *Ann. Eugen., Lond.* 9: 123-135 (1939).
- Merton, B.B.: Taste sensitivity to PTC in 60 Norwegian families with 176 children. Confirmation of single gene inheritance. *Acta genet.* 8: 114-128 (1958).
- Mohr, J.: Taste sensitivity to phenyl-thio-urea in Denmark. *Ann. Eugen., Lond.* 16: 282-286 (1951).

- Mohr, J.*: A study of linkage in man (Munksgaard, Copenhagen, 1954).
- Rife, D. C.*: Genetic studies of monozygotic twins. *J. Hered.* 24: 339-345 (1933).
- Rife, D. C.*: Contributions of the 1937 National Twins' Convention to research. *J. Hered.* 29: 83-90 (1938).
- Salmon, T. N. and Blakeslee, A. F.*: Genetics of sensory thresholds: Variations within single individuals in taste sensitivity for PTC. *Proc. nat. Acad. Sci., Wash.* 21: 78-83 (1935).
- Schinz, H. R.*: Geschmackstüchtigkeit, Geschmacksschwäche und Geschmacksblindheit gegen Phenylthioharnstoff und deren Deutung als Polyallelie. *Der Erbarzt* 10: 171-175 (1942).
- Snyder, L. H.*: Inability to taste is proved as a Mendelian recessive. *Science* 74: 151-152 (1931).
- Snyder, L. H.*: Studies in human inheritance IX. The inheritance of taste deficiency in man. *Ohio. J. Sci.* 32: 436-440 (1932).
- Weber, W.*: Beitrag zur Methode, Statistik und Erbllichkeit der Geschmacksempfindung für Phenylthiocarbamid. *Der Erbarzt* 10: 154-167 (1942).

Author's addresses: Dr. S. J. Dencker and Dr. L. Kaij, Psykiatriska kliniken, Lund (Sweden).
 Dr. M. Hauge, Arvebiologisk Institut, Tagensvej 14, Copenhagen N (Denmark).

Serra, A.: *Acta genet.* 9: 244-246 (1959)

Letter to the Editor:

ITALIAN OFFICIAL STATISTICS ON CONSANGUINEOUS MARRIAGES

Dr. *C. H. Alström*, in his paper "First-cousin marriages in Sweden 1750-1844 etc." (*Acta Genet.* 8, 295-369, 1958), repeatedly points out that in Italy "official demographic statistics are well developed... to a greater degree than in many other European countries" (p. 315) and "offer excellent possibilities" (p. 317) for the study of fundamental problems in human genetics.

Unfortunately these statements do not hold true for consanguineous (uncle-niece, aunt-nephew and first-cousin) marriage statistics, which Dr. *Alström* too confidently uses in his paper. I would like therefore to make clear in the present paper *how carefully these Italian official statistics should be used in scientific work or, better, how they should not be used at all.*

Table 1 shows: 1) the number of consanguineous marriages contracted *in the whole of Lombardia* during the years 1903-1907, 1918 and 1933-1937 according to the official statistics (see "Movimento della popolazione secondo gli atti dello stato civile" - the same

Table 1

Year	Consanguineous marriages in Lombardia (official statistics)		First-cousin marriages in the Archdiocese of Milan (ecclesiastical records)	First-cousin marriages in Italy (official statistics)
	first-cousin	all		
1903		353	443	1194
1904		362	505	1169
1905		363	432	1241
1906		342	565	1189
1907		345	528	1231
1918	58	68	89	247
1933	170	182	250	1421
1934	204	218	236	1185
1935	151	156	169	1192
1936	187	195	249	1200
1937	194	202	277	1642

as Dr. *Alström's* source -); 2) the number of first-cousin catholic marriages which, during the same period, obtained dispensation from the ecclesiastical Authorities *in the Archdiocese of Milan* (see *A. Serra and A. Soini*, *La consanguinité d'une population*, Population 14, 47-72, 1959); 3) the number of first-cousin marriages *in all Italy* according to the official statistics.

The comparison turns out rather striking when it is remarked that: 1) the territory of the Archdiocese of Milan is about $\frac{1}{4}$ of the whole of Lombardia, and its population is about $\frac{1}{2}$ of that living in Lombardia; 2) the deficiencies in the official statistics are observed before as well as after 1929, in which year modifications were introduced in the legislation regarding the registration of marriages; 3) it seems strange that the frequency of first-cousin marriages, which obtained dispensation in the only Archdiocese of Milan, amounts from 20 per cent to 50 per cent of all first-cousin marriages contracted in Italy during the same period.

In Table 2 are listed: 1) the number of first-cousin marriages contracted *in Milan* during the years 1940-1951 according to the official statistics (see "Annuario statistico del Comune di Milano", vol. I: Statistiche Demografiche. Parte I: 1940-1951); 2) the number of first-cousin catholic marriages, which obtained dispensation in the parishes of Milan, during the same period.

Table 2

Source	1940	1941	1942	1943	1944	1945	Total	1946	1947	1948	1949	1950	1951	Total
Official Statistics	40	35	51	19	26	24	195	55	50	23	26	23	30	207
Church Dispensations	51	55	61	42	27	37	273	70	59	59	46	38	37	309

This table seems to indicate that the lack of data noticeable in the national official statistics has its origin at the registration offices of the "Comuni". Therefore two clerks ("officiali dello stato civile"), who have been in charge for a very long period of time, were questioned on the subject of the registration of consanguineous marriages. The main points of their answers were: 1) No note about consanguinity is to be written in the register of marriages. 2) Notes about consanguinity should be written in the register of publications of marriages, since the partners must subscribe that no impediment exists against their marriage. However, in practice, an inquiry about their consanguinity is easily omitted, or the doubts are solved in the negative sense. 3) Since 1929 the only source of news about consanguinity of marriages, existing in the archives of the "Comuni" or of the tribunals, is the parish priest's letter, through which the civil Authorities are asked to make the publication of a future marriage. In this letter the degree of consanguinity of the partners, and the dispensation obtained should be expressly mentioned.

It is therefore evident that the data furnished by the official statistics on consanguinity depend, on the one hand, on the *bona fides* of the partners and, on the other, on the *bona voluntas* of the officials. I think that the *bona voluntas* of the officials in the past was and still is, frequently handicapped. It is sufficient to read the book "Le rilevazioni statistiche in Italia dal 1861 al 1956" (Annali di Statistica, 86, serie VIII, vol. 6, 1957), edited by the Istituto Nazionale di Statistica, to get an idea of the difficulties met with until recent years to gather data – of still greater importance than consanguinity of marriages – in some uniform way from the "Comuni".

In view of the above observations, and bearing in mind the better administrative conditions of northern Italy, it is quite justifiable to doubt all the official data on consanguineous marriages so far published for the other regions of Italy.

The only conclusion remains that *in the official Italian statistics there are not only "possible uncertainties", as Dr. Alström says, but real deficiencies which, surely, lead to biased estimates and to misleading inferences.* You might think that official Italian statistics can give an idea of the trend in the variation of the frequencies of consanguineous marriages in the various regions of Italy: it is an opinion upon which I cannot agree. In any event *the official Italian statistics so far published on consanguineous marriages are absolutely unsuitable for solving problems of population genetics*, for example the determination of inbreeding coefficients and the size of the isolates.

Dr. Angelo Serra

Università di Milano, Centro di Studi di Genetica Umana, Corso Venezia 55, Milano (Italy)

LIBRI

J. Bauer: Der kranke Mensch als biologische Einheit. George Thieme, Stuttgart 1958. VIII + 134 S. DM 16.80.

E. Kretschmer: Hysterie, Reflex und Instinkt. Georg Thieme, Stuttgart 1958. VI + 148 S. DM 9.80.

The names of *Julius Bauer* and *Ernst Kretschmer* are both intimately connected with the concept of constitution and thus with human genetics. The book by Bauer, which is a translation of the original edition "The Person Behind the Disease", gives a broad

treatment of a number of medico-genetic subjects; Kretschmer's book, on the other hand, which is an extension of his standard work on hysteria, is only indirectly of interest to human geneticists.

N. Juel-Nielsen, Copenhagen

H. Kalb: Zur Kenntnis des Mongolismus. Ein Beitrag zur Anthropologie der Schwachsinnsformen. *Acta Anthropologica*, Heft 1, Heilkunst-Verlag, München 1957. 66 Seiten, DM 5.50.

G. Ziegelmayer: Über die Konstitution der Rothaarigen. *Acta Anthropologica*, Heft 2, Heilkunst-Verlag, München 1958. 104 Seiten, 25 Abbildungen, 48 Tabellen, 17 Bildtafeln, DM 14.—.

The University Institute of Anthropology in Munich has recently commenced the publication of a new series of papers entitled *Acta Anthropologica*. The present booklets will shortly be followed by a number of papers on anthropological and related subjects.

The first issue, on Mongolism, is mainly concerned with the etiological problems but does not bring very much new material and only a superficial treatment of the literature. Many recent important works dealing with the central problems in a much more satisfactory way are not mentioned, e.g. the monograph by Øster (1944) and the twin study by Allen and Kallmann (1956).

The second booklet, on the constitution of the red-haired individuals, includes a detailed anthropological study of 174 unrelated persons presenting strikingly red hair. The object is to elucidate the distinctive features of these individuals in order to find out whether they form a special constitutional group. A comprehensive range of traits have been examined, e.g. the pigmentation in general, the structural details of the eye, the dermatoglyphics and the serological characters, and the findings have been compared with a control group. Some significant differences appear, but the author stresses that a complete delimitation of this group and all its characteristics is not possible yet. The interesting question of the qualitative and quantitative morbidity in this group is only mentioned, so further studies are certainly wanted. A comprehensive list of references is included.

Mogens Hauge, Copenhagen

Blood Groups. Separatum "British Medical Bulletin" Vol.15, No. 2, 1959. Medical Department, The British Council, London. 20 shillings.

The attention of geneticists should be drawn to this excellent survey published recently. It gives an up to date picture, prepared by experts, of the general development and the present state within this vast field and, thus, offers a very valuable help to all non-specialists who cannot follow the rapid progress of this branch of biology in detail. The subjects covered include the inheritance of the blood groups, the biochemistry of the human blood group substances and their distribution in the tissues, the relation between blood groups and disease, blood groups and anthropology, blood groups and natural selection as well as blood groups and linkage. The factors determining the clinical importance of blood group antibodies and the haemolytic disease of the newborn are discussed. The increasingly important antiglobulin reaction and its many applications are reviewed. Finally, papers on the relation between human and animal blood groups as well as on haemagglutinins in seeds are included. As is fully evident from this summary the volume is indispensable to human geneticists because blood groups have become an essential remedy of research in genetics. The authors and editors should be complimented on the fine way in which they have been able to concentrate a wealth of valuable information.

Mogens Hauge, Copenhagen

Speech-Disorders. Origin – Semeology – Genetics. Reports prepared for the 11th Congress of Logopedics and Phoniatrics in London, August 17–22, 1959. Separatum "Folia Phoniatrica" Vol. 11, No. 1–3, 1959. S. Karger, Basel, 166 p., 13 fig. sFr. 20.—

The main lectures given at the 11th International Congress of Logopedics and Phoniatrics have been published under the common title of "Speech-Disorders". The volume contains three papers: 1. On the inheritance of voice and language by R. Luchsinger, Zürich; 2. On the defects of articulation, by M. E. Morley, Newcastle, and 3. On the physiology and pathology of the palate, by L. Croatto and C. Croatto-Martinolli.

These surveys are of great value to all students of speech and its disorders. To geneticists, the first paper is probably the most interesting. It gives a review of the more important, though limited genetic investigations, primarily based on twins, which have been carried out concerning the development of voice and language and its disturbances, and a valuable list of references is included. As in other medical fields the constantly improved and more extensive methods of examination seem to facilitate the delimitation of the basic components of speech and of the pathological entities within the large and heterogeneous group of speech-disorders, and this gives new possibilities of genetic analyses which are certainly still needed to a great extent. *Mogens Hauge, Copenhagen*

O. von Vershuer: Genetik des Menschen. Urban & Schwarzenberg, München/Berlin. XI + 427 S., 204 Abb. DM 48.—

The author's obvious intent is to follow in the footsteps of Baur-Fischer-Lenz and create a German text and reference book in human genetics of a reasonable size which can offer easily available orientation concerning the position of human genetics today. This has been very successful although the task has become considerably more difficult following the developments in biochemical genetics and serology within recent decades which have increased the range of human genetics and rendered it practically impossible for a single individual to be conversant with the entire subject. Vershuer's book lives fully up to the German tradition of pedagogical and logical presentation of the subject and, in this manner, it will undoubtedly find favour as a textbook in the medical schools in Germany and the neighbouring countries. By means of the numerous and well classified references to the literature, the book will offer good support as a handbook for research workers in genetics and, not least, for those interested in eugenics as very great stress is laid on the special problems associated with the evaluation of the hereditary prognosis in various diseases and defective states. The presentation of the references to the literature is, both from the scientific point of view and in the printing, somewhat obscure. References to German «Zusammenstellungen», frequently made by authors who have only been concerned with the literature on the subject involved, are too frequent instead of direct references to the original research works. Finally, the author's fixation to the classical, somewhat philosophical, German medicine is rather too massive, e.g. when mentioning the clinical picture of the lymphatic exudative diathesis he describes a diathesis as «eine syntropische, aber nicht obligate, sondern fakultative Verknüpfung der koordinierten Teilbereitschaften», a definition which would, in fact, be grasped only with difficulty, in any case by doctors trained in Anglo-Saxon countries. *Bent Harvald, Copenhagen*

Annals of Human Genetics

Vol. XXIII. Part 4

Edited by L. S. PENROSE

October 1959

Re-examination of a family with Pick's disease. V. W. D. SCHENK

A contribution to the study of birthweight and survival of twins based on an Indian sample. N. K. NAMBOODIRI and V. BALAKRISHNAN

The haptoglobins and haemoglobins of Alaskan Eskimos and Indians. B. S. BLUMBERG, A. C. ALLISON and BARBARA GARRY

A note on deaf-mutism. C. S. CHUNG, O. W. ROBINSON and N. E. MORTON

Further observations on the genetic basis of primary hyperoxaluria. E. F. SCOWEN, R. W. E. WATTS and E. G. HALL

Observations on the results of pregnancies in women resident in Belfast:

I. Data relating to all pregnancies ending in 1957. A. C. STEVENSON and H. A. WARNOCK

II. Abortions, hydatidiform moles and ectopic pregnancies. A. C. STEVENSON, M. Y. DUDGEON and H. I. CLURE

III. Sex ratios with particular reference to nuclear sexing of chorionic villi of abortions. A. C. STEVENSON

A genetical study of ethanolamine phosphate excretion in hypophosphatasia. H. HARRIS and ELIZABETH B. ROBSON

Cystathioninuria. H. HARRIS, L. S. PENROSE and D. H. H. THOMAS

The effect of parental age, parity and duration of marriage on the twinning rate. M. G. BULMER

The correlations between ridge-counts on different fingers estimated from a population sample. SARAH B. HOLT

REVIEWS

Subscription price, 100s. net per volume. Single issues 30s. plus postage, 7d. inland, 4d. overseas.

CAMBRIDGE UNIVERSITY PRESS

Bentley House, 200 Euston Road, London, N. W. 1, England

Ag 6

Röntgendiagnostik des lumbalen Bandscheibenrisses und seiner Folgen

Von H. H. WEBER, Bern

72 Seiten, 60 Abbildungen, 5 Tabellen, sFr. 14.55

Inhalt

Vorwort – Einleitung – Orientierung. 1. Über die normale Anatomie und Physiologie der Bandscheibe. 2. Über die pathologische Anatomie und Pathomechanik der Bandscheibe. 3. Röntgensyndrom des Bandscheibenrisses. Untersuchungen und Ergebnisse. 1. Präoperative Myelographie. 2. Statistik und Interpretation der Röntgensymptome, Kasuistik. 3. Bandscheibenrisse und Bandscheibenhernien beim Vierfüßer. Schlußbetrachtungen und Zusammenfassung. Literatur.

American Journal of Roentgenology: Other statements, just as refreshingly unusual as the frequency of posterior dislocation, are included in this interesting monograph, well documented with stringent logic, satisfactory reproductions, and convincing pencil drawings. The reader will find in this book a stimulating discussion of a problem which is not only common, but often perplexing, in everyday practice.

BASEL (Schweiz)

S. KARGER

NEW YORK

Soeben erschien (Oktober 1959):



Einführung in die bakteriologische Diagnostik

Ein Leitfaden für das kleine Laboratorium

Von J. Lindenmann, Zürich

IV + 120 Seiten, 13 mehrfarbige Tafeln, 4 Tabellen, 1960. sFr. 24.—

Es besteht heute ein weitverbreitetes Bedürfnis nach bakteriologischer Diagnostik auf verhältnismäßig niedriger Stufe. Dieses Bedürfnis kann von großen Zentralinstituten nur sehr mangelhaft und zu einem relativ hohen Preis befriedigt werden. Denn eine sinnvolle «primitive» Bakteriologie gedeiht nur dort gut, wo sie in innigem Kontakt mit der Klinik steht. Die größte Gefahr, die der heutigen Medizin droht, ist die Verabsolutierung der bunten Befundzettel. Nun gibt es ja genug hochkomplizierte Untersuchungen, die nur in technisch raffiniert ausgestatteten Zentralen auszuführen sind. Dort aber, wo es durchaus möglich ist, daß der Arzt die ersten, oft schon entscheidenden Untersuchungsschritte an dem von ihm gewonnenen pathologischen Produkt miterleben kann (und das ist bei bakteriologischen Untersuchungen häufig der Fall), da sollte diese Chance nicht verpaßt werden. Man hat dabei den ungeheuren Vorteil, ganz frische, unverdorbene Proben, begleitet von lebensvollen klinischen Angaben, zu bearbeiten – zwei Bedingungen, die beim Material zentraler Laboratorien fast nie erfüllt sind und deren Bedeutung gar nicht überschätzt werden kann.

Dieses Buch will einen Beitrag an die Entwicklung der bakteriologischen Diagnostik auf der Stufe des Laboratoriums liefern. Die Größe eines solchen Laboratoriums kann man sich sehr unterschiedlich vorstellen. Im kleinsten Spital, ja sogar in der Ordination des praktischen Arztes, ist Platz für die Anfertigung direkter Ausstriche; diese sind das Fundament, auf dem alles weitere aufbauen muß, und sie werden deshalb hier mit besonderer Ausführlichkeit behandelt. Auf einer etwas höheren Stufe wird man einfache kulturelle Verfahren hinzufügen wollen. Wir haben diese nur so weit berücksichtigt, als sie zur Untersuchung der häufigsten Spitalinfektionen und zur Anlegung sinnvoller Resistenzprüfungen unentbehrlich sind. Damit ist die Grundzelle eines bakteriologischen Laboratoriums geschaffen, das durch Anlagerung weiterer Kenntnisse und Verfahren einer beliebigen Weiterentwicklung fähig ist. In einem kurzen Literaturverzeichnis haben wir auf einige Standardwerke verwiesen, die bei einer solchen Erweiterung unentbehrlich werden.

BASEL (Schweiz)

S. KARGER

NEW YORK